JUSTUS LIEBIGS

ANNALEN

DER

CHEMIE.

HERAUSGEGEBEN

VON

O. WALLACH, C. GRAEBE, TH. ZINCKE,
R. WILLSTÄTTER UND H. WIELAND.

BAND 452.

MIT 6 FIGUREN.

1927

VERLAG CHEMIE, G. m. b. H., BERLIN
Printed in Germany

Digitized by Google

STATE UNIVERSITY
OF IOWA
LIBRARY

Alle Rechte, insbesondere das
der Übersetzung, vorbehalten.

Copyright by Verlag Chemie,
G. m. b. H., Berlin 1927.

Druck von Metzger & Wittig in Leipzig

Digitized by Google

540,5
L71
v.452-54

Inhalt des 452. Bandes.

Seite

Heinrich Wieland, Anton Hintermaier und Ingofroh Dennstedt, Über das Auftreten freier Radikale bei chemischen Reaktionen V 1

Fritz Reindel, Eugen Walter und Heinrich Rauch, Über das Ergosterin der Hefe 34

Hans Reihlen und Andreas Hake, Über die Konstitution des N_2O_4 und N_2O_3 und die Additionsverbindungen von Nitro- und Nitrosokörpern an Zinn- und Titantetrachlorid 47

Heinrich Biltz und Hans Paetzold, Über Isodialursäure . 67

Karl Kindler, Haftfestigkeit organischer Radikale und Reaktionsfähigkeit. II. Verseifung von Estern, Addition von Schwefelwasserstoff an Nitrile und Umwandlung von Alkylchloriden in Äther 90

Max Bergmann, Über das Strukturproblem der assoziierenden Lactolide und seine Bedeutung für die Chemie der höheren Kohlenhydrate 121

Max Bergmann u. Ernst von Lippmann, Alkyl-lactolide des Salicylaldehyds 135

Max Bergmann und Ewald Knehe, Über die Individualgruppe der Amylose aus Kartoffelstärke 141

Max Bergmann und Ewald Knehe, Über Licho-hexosan und Lichenin 151

Hans v. Euler und Karl Josephson, Über Katalase. I. . . 158

K. v. Auwers und H. Mauss, Über die Umsetzung von Hydrazinen mit Oxymethylen-ketonen und deren Derivaten. I. . 182

Clemens Schöpf, Die Konstitution der Morphiumalkaloide . . 211

Hans Fischer, Paul Halbig und Bruno Walach, Über eine neue Porphyrinsynthese, Oxydation von Porphyrinen und einige kleinere Beobachtungen. Mit 5 Figuren im Text . . 268

Karl Freudenberg und Theodor Frank, Chebulinsäure. III. Mit 1 Figur im Text 303

Berichtigungen 315

Sachregister 316

Autorenregister 318

274226

Digitized by Google

Alphabetisches Autorenregister.

Auwers, K. v. und H. Mauss 182.
Bergmann, M. 121.
Bergmann, M. und E. Knehe 141. 151.
Bergmann, M. und E. v. Lippmann 135.
Biltz, H. und H. Paetzold 67.
Dennstedt, I. siehe H. Wieland.
Euler, H. v. und K. Josephson 158.
Fischer, H., P. Halbig und B. Walach 268.
Frank, Th. siehe K. Freudenberg.
Freudenberg, K. und Th. Frank 303.
Hake, A. siehe H. Reihlen.
Halbig, P. siehe H. Fischer.
Hintermaier, A. siehe H. Wieland.
Josephson, K. siehe H. v. Euler.
Kindler, K. 90.
Knehe, E. siehe M. Bergmann.
Lippmann, E. v. siehe M. Bergmann.
Mauss, H. siehe K. v. Auwers.
Paetzold, H. siehe H. Biltz.
Rauch, H. siehe F. Reindel.
Reihlen, H. und A. Hake 47.
Reindel, F., E. Walter und H. Rauch 34.
Schöpf, C. 211.
Walach, B. siehe H. Fischer.
Walter, E. siehe F. Reindel.
Wieland, H., A. Hintermaier und I. Dennstedt 1.

Digitized by Google

JUSTUS LIEBIGS
ANNALEN DER CHEMIE

452. Band

Über das Auftreten freier Radikale bei chemischen Reaktionen V;

von *Heinrich Wieland, Anton Hintermaier* und *Ingofroh Dennstedt.*

[Aus dem chemischen Laboratorium der Bayrischen Akademie der Wissenschaften zu München.]

(Eingelaufen am 13. Oktober 1926.)

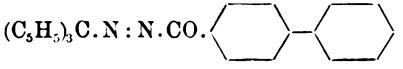
Die vorliegende Untersuchung bewegt sich noch auf dem Arbeitsgebiet der II.[1]) und III.[2]) Abhandlung und beschäftigt sich mit der großen Gruppe der *Triphenylmethyl-azo*-verbindungen $(C_6H_5)_3C.N:N.R$, die mehr oder weniger leicht in elementaren Stickstoff und die Radikale $(C_6H_5)_3C$ und R zerfallen. Da man es in der Hand hat, mit gut ausgearbeiteten Methoden R durch alle möglichen Gruppen auszudrücken, die dann, wenigstens vorübergehend, in Gestalt der freien Radikale in Erscheinung treten, so wird die breite experimentelle Grundlage, die wir der Lösung der Aufgabe geben, verständlich.

In der III. Mitteilung ist über die Reaktion der aromatischen *Acyl*derivate der Reihe berichtet worden. Verbindungen wie *Benzoyl-azo-triphenylmethan* $(C_6H_5)_3C.N:N.CO.C_6H_5$ zersetzten sich im indifferenten Lösungsmittel zu *Stickstoff*, *Triphenylmethyl* und, wie wir annehmen mußten, zu dem freien Radikal *Benzoyl*, von dessen Auftreten die intensiv rote Farbe der Lösung Zeugnis gab. Nach einiger Zeit hellten sich die Lösungen auf, aus denen dann das zu erwartende *Acyl-triphenylmethan* (Benzpinakolin) zu isolieren war.

[1]) B. 55, 1816 (1922). [2]) A. 446, 31 (1926).

Digitized by Google

Diesem Abschnitt fügen wir zuerst das Studium des p-Biphenylsäure-derivats an. *p-Phenylbenzoyl-azo-triphenylmethan*



verhält sich sehr ähnlich der Benzoylverbindung. Es ist nicht viel zersetzlicher als diese, sein Zerfall führt außer zu Triphenylmethyl zu einem tiefrot gefärbten Stoff, der auch sauerstoffempfindlich ist und sich allmählich mit dem Kohlenwasserstoffradikal zu dem durchaus beständigen Pinakolin vereinigt.

Den Hauptinhalt der vorliegenden Abhandlung bilden die *Acylderivate der Fettreihe.* Es sind dargestellt und untersucht worden *Acetyl-*, *Dimethyl-acetyl-*(Isobutyryl-) und *Trimethylacetyl-azo-triphenylmethan.* Die einfache Acetylverbindung ist das beständigste Acylderivat der Gruppe, merklich beständiger als die aromatischen Verbindungen. Dagegen machen die Säurereste der Isobuttersäure und Trimethylessigsäure das Molekül ungemein unbeständig; die von ihnen abgeleiteten Triphenylmethyl-azoverbindungen zersetzen sich in Lösung schon bei Raumtemperatur innerhalb kurzer Zeit. Auch hier zeigt sich in allen drei Fällen, was wir nicht erwarteten, bei der Zersetzung die charakteristische karminrote Färbung, die wir mit dem Auftreten der freien Acylradikale in Zusammenhang gebracht haben. Triphenylmethyl kann gleichzeitig in reichlicher Menge als Peroxyd festgehalten werden. Die vorübergehende Existenz der freien Acylradikale wird erhärtet durch ihre Bindung an molekularen Sauerstoff, in dessen Gegenwart in der Zersetzungslösung die *Diacyl-peroxyde* gebildet werden, z. B.:

$$2(C_6H_5)_3C.N:N.CO.C(CH_3)_3 \xrightarrow{2O_2} 2N_2 + (C_6H_5)_3C.O{-}O.C(C_6H_5)_3$$
$$+ (CH_3)_3C.CO \quad O{-}O \quad OC.C(CH_3)_3$$

Beim Stehen der zersetzten Lösung von der einfachen Acetylverbindung bildet sich, wie bei den Versuchen in der aromatischen Reihe, das *Pinakolin* (Acetyl-triphenylmethan), während in den beiden andern Fällen die entsprechenden Produkte nicht erhalten wurden.

Digitized by Google

Das *Spektrum* der roten Lösungen erweist sich bei genügender Verdünnung als ein charakteristisches Bandenspektrum, wie es die Radikale des dreiwertigen Kohlenstoffs zeigen. Neben den leicht erkenntlichen Banden des Triphenylmethyls findet man, ebenso scharf hervortretend, einen Absorptionsstreifen im Grün bei etwa 585 $\mu\mu$, und zwar bei der einfachen Beobachtung mit dem Taschenspektroskop bei den verschiedenen Verbindungen ungefähr in der gleichen Lage. In der Lösung, die das Isobutyrylradikal enthalten soll, wurde zudem reversible Dissoziation beobachtet. Beim Abkühlen ging die Farbe zurück, um beim Erwärmen in unverminderter Stärke wiederzukehren. Damit wäre eine Dimerisation zu einem farblosen oder schwächer farbigen Molekül angezeigt, das gleich dem Hexaphenyläthan wieder in Radikale dissoziieren könnte. Das durchaus beständige Diisobutyryl kann es nicht sein, eine Reaktion gemäß

$$2(CH_3)_2CH.CO \rightleftarrows (CH_3)_2CH.\underset{\ddot{O}}{C}—\underset{\ddot{O}}{C}.CH(CH_3)_2$$

ist auszuschließen. Auf Spekulationen über andere Möglichkeiten einer Polymerisation wollen wir uns nicht einlassen. Wir hoffen, diesen Verhältnissen noch näher zu kommen. Vorläufig ist daran zu denken, daß die Acylradikale mit Triphenylmethyl eine lockere, dissoziable Verbindung eingehen.

Es wurde oben erwähnt, daß die Spaltung des Trimethylacetyl-azo-triphenylmethans als Endprodukt nicht das Pinakolin entstehen läßt. Die Ursache für die Ausfallserscheinung liegt in der Labilität des freien Isobutyrylradikals, das unter *Kohlenoxyd*abspaltung zerfällt:

$$(CH_3)_3C.C:O \longrightarrow (CH_3)_3C + CO.$$

Das gleichzeitig freiwerdende Radikal *Trimethylmethyl* finden wir in der Reaktionslösung, mit Triphenylmethyl verbunden, als *Triphenyl-trimethyl-äthan*

$$(C_6H_5)_3C + C(CH_3)_3 \longrightarrow (C_6H_5)_3C.C(CH_3)_3.$$

Besonders eindrucksvoll treten die Erscheinungen dieser

Digitized by Google

Radikalspaltung beim *Diphenylacetyl-azo-triphenylmethan* auf. Wir erhalten hier bei der sehr leicht erfolgenden Zersetzung in geringer Menge *Diphenylacetyl-triphenyl-methan* (Pinakolin), daneben *Kohlenoxyd* und *Pentaphenyläthan.* Das freie Radikal addiert sich also, soweit ihm seine Zersetzlichkeit dazu Zeit läßt, zum kleinen Teil an Triphenylmethyl, in der Hauptsache aber erfährt es die bereits bei der Trimethylacetylverbindung beschriebene Spaltung. Wir haben es mit folgenden Vorgängen zu tun:

$$(C_6H_5)_3C.N:N.CO.CH(C_6H_5)_2 \longrightarrow (C_6H_5)_3C + N_2 + OC.CH(C_6H_5)_2$$

$$(C_6H_5)_2CH.CO + (C_6H_5)_3C \longrightarrow (C_6H_5)_3C.CO.CH(C_6H_5)_2$$

$$CO + (C_6H_5)_2CH + (C_6H_5)_3C \longrightarrow (C_6H_5)_3C.CH(C_6H_5)_2.$$

Schon beim *Phenylacetyl-azo-triphenylmethan* $(C_6H_5)_3C.N:N.CO.CH_2.C_6H_5$ zerfällt das bei der Zersetzung frei werdende Phenylacetyl zu mehr als 50 Proc. unter Abgabe von Kohlenoxyd. Dabei entsteht, wie zu erwarten, asym. *Tetraphenyläthan.*

Es ist im Anschluß an diese Versuche auch möglich gewesen, das *Triphenylacetyl-azo-triphenylmethan* darzustellen und seine Zersetzung zu studieren. An Unbeständigkeit übertrifft diese Verbindung alle ihre Vorgänger. Während das Radikal Diphenylacetyl sich mit Triphenylmethyl noch zu einem kleinem Betrag zu Pentaphenylaceton vereinigte, ist beim Triphenyl-acetyl die Zerfallsgeschwindigkeit so groß, daß als Endprodukte des Zerfalls der Azoverbindung nur *Kohlenoxyd* (in theoretische Menge) und *Triphenylmethyl* auftreten.

$$(C_6H_5)_3C.N:N.CO.C(C_6H_5)_3 \longrightarrow (C_6H_5)_3C + N_2 + OC.C(C_6H_5)_3$$
$$\longrightarrow CO + C(C_6H_5)_3.$$

Die Geschwindigkeit der Zerfallsreaktion ist so groß, daß auch bei Gegenwart von Sauerstoff keine nachweisbare Menge von CO_2 gebildet wird, eines Produkts, das wir bei andern Acyl-azoverbindungen der untersuchten Reihe immer angetroffen haben. Wir hatten gehofft, bei dieser Gelegenheit etwas über die Natur des noch unbekannten *Hexaphenylacetons* zu erfahren. Unsere Beobachtungen sagen

Digitized by Google

nichts darüber aus, ob dieses interessante Keton zur Dissoziation geneigt sein wird oder nicht, sie kennzeichnen lediglich die große Unbeständigkeit des Radikals Triphenylacetyl.

Ehe diese Feststellungen gemacht waren, hatte man auf anderem Wege die Synthese des Hexaphenylacetons zu erreichen gesucht. Von Dennstedt wurde Carbohydrazid doppelseitig mit Triphenylchlormethan kondensiert.

$$CO\begin{<}NH.NH_2\\NH.NH_2\end{>} + 2(C_6H_5)_3C.Cl \longrightarrow CO\begin{<}NH.NH.C(C_6H_5)_3\\NH.NH.C(C_6H_5)_3\end{>} \quad I$$

$$CO\begin{<}N:N.C(C_6H_5)_3\\N:N.C(C_6H_5)_3\end{>} \quad II$$

Durch Dehydierung des zweifachen Hydrazokörpers (I) wollte man den zweifachen Azokörper (II) gewinnen und zur Stickstoffspaltung bringen. Indessen kam, wegen der außerordentlichen Zersetzlichkeit von II, nur die halbseitige Dehydrierung zustande zu Verbindung III, die durchaus nach dem Schema der bisher studierten Azokörper thermisch zerfiel und in interessanter Weise die Carbonylgruppe zur Synthese heranzog:

$$(C_6H_5)_3C.N:N.CO.NH.NH.C(C_6H_5)_3 \quad III$$
$$\longrightarrow (C_6H_5)_3C.CO.NH.NH.C(C_6H_5)_3.$$

Das Reaktionsprodukt ist identisch mit der aus Triphenylacetyl-hydrazin und Triphenylchlormethan dargestellten Hydrazoverbindung, von der vorhin die Rede war.

Weniger bemerkenswert verhält sich die vom Semicarbazid aus dargestellte Azoverbindung (IV) und das zugehörige 4-Phenylderivat.

Triphenylmethyl-azo-carbonamid zersetzt sich im indifferenten Lösungsmittel gleichfalls unter intermediärer Radikalbildung; als Reaktionsprodukt entsteht das dem Pinakolin in der normalen Acylreihe entsprechende Triphenyl-acetamid:

$$IV \quad (C_6H_5)_3C.N:N.CONH_2 \longrightarrow (C_6H_5)_3C.CONH_2 + N_2.$$

Das Carbonamidradikal an Sauerstoff zu binden zum Peroxyd $H_2NOC.O.O.CONH_2$ ist nicht gelungen; bei der

Digitized by Google

Zersetzung in O_2-Atmosphäre wurde vielmehr in reichlicher Menge Kohlendioxyd gebildet.

Benzolsulfo-azo-triphenylmethan ist nicht zu isolieren gewesen. Der Hydrazokörper aus Benzol-sulfhydrazid und Triphenylchlormethan zerfällt unter allen von uns angewandten Bedingungen der Dehydrierung in Stickstoff und Benzolsulfo-triphenylmethan

$$(C_6H_5)_3C.NH.NH.SO_2.C_6H_5 \xrightarrow{O} (C_6H_5)_3C.SO_2.C_6H_5 + N_2 + H_2O.$$

Ebensowenig ließ sich der beiderseits sulfonierte Azokörper, das *Azo-dibenzolsulfonyl* $C_6H_5.SO_2.N:N.SO_2.C_6H_5$ bei unseren Versuchen isolieren. Statt seiner erhielt man Stickstoff und Diphenyl-disulfon. Wir können daher darüber, ob das Radikal $C_6H_5.SO_2$ bei diesen Reaktionen vorübergehend auftritt, nicht das mindeste aussagen.

Die Bearbeitung der *Alkyl-azo-triphenylmethanreihe* ist erst in Angriff genommen. Nur über das *Benzyl*derivat können wir eine kurze Angabe machen, durch die die Radikalfrage aber ebenfalls nicht beleuchtet wird. Die Kondensation von Benzylhydrazin und Triphenylchlormethan lieferte das Hydrazoprodukt nicht in krystallisiertem Zustand, sondern als sehr autoxydable Substanz, die während der Isolierungsversuche in N_2 und unsymmetrisches *Tetraphenyläthan* zerfiel. Man wird daraus den Schluß ziehen dürfen, daß im Benzyl-azo-triphenylmethan ein besonders unbeständiger Vertreter der Gruppe vorliegt.

$$(C_6H_5)_3C.N:N.CH_2.C_6H_5 \longrightarrow (C_6H_5)_3C.CH_2.C_6H_5 + N_2.$$

Versuche.

1. Über p-Phenylbenzoyl-azo-triphenylmethan. (A. Hintermaier.)

Das zur Synthese erforderliche *p-Phenylbenzoyl-hydrazid* versuchte man anfangs aus dem Chlorid mit Hydrazinhydrat zu gewinnen. Dabei wurde aber fast ausschließlich das sec. Hydrazid Bi.CO.NH.NH.CO.Bi erhalten, wie auch in anderen Fällen, wo man diese Methode anwenden wollte.

Digitized by Google

p-Biphenylsäure-chlorid. Dargestellt aus der Säure mit Thionylchlorid. Aus Ligroin, dann aus trockenem Aceton umkrystallisiert, Schmelzp. 113°. Derbe Nadeln.

0,1944 g Subst.: 0,5114 g CO_2, 0,0764 g H_2O.

$C_{13}H_9OCl$ (216,46) Ber. C 72,05 H 4,19
Gef. „ 71,75 „ 4,40.

Di-p-phenylbenzoyl-hydrazin. Durch Umsetzung des Chlorids mit Hydrazinhydrat in kaltem, trockenem Aceton. Kommt wegen seiner Schwerlöslichkeit alsbald aus der Reaktionslösung heraus. Man wäscht mit Aceton und Wasser und krystallisiert aus Pyridin um. Schmelzpunkt 260—270° (u. Zers.).

0,1122 g Subst.: 7,2 ccm N (20°, 734 mm).

$C_{26}H_{20}O_2N_2$ (392) Ber. N 7,14 Gef. N 7,22.

Zur Bereitung des primären Hydrazids wird p-Phenylbenzoesäure-äthylester (Schmelzp. 46°, Siedep.$_{10}$ 178°) mit dem $1^1/_2$fachen seines Gewichts an Hydrazinhydrat 6 bis 8 Stunden lang im Ölbad unter Rückfluß (Schliffkolben!) gekocht. Im Lauf der Reaktion krystallisiert das Hydrazid allmählich aus. Man destilliert Alkohol und Hydrazin ab, wäscht den gut krystallisierten gepulverten Rückstand mit Alkohol und krystallisiert das Hydrazid aus diesem Lösungsmittel um. Perlmutterglänzende Blätter vom Schmelzp. 189°, in den üblichen Mitteln ziemlich schwer löslich. Ausbeute 90 Proc. d. Th.

0,1466 g Subst.: 0,3966 g CO_2, 0,0780 g H_2O. — 0,0692 g Subst.: 8,3 ccm N (19°, 720,5 mm).

$C_{13}H_{12}ON_2$ (212) Ber. C 73,55 H 5,70 N 13,21
Gef. „ 73,78 „ 5,95 „ 13,29.

p-Phenylbenzoyl-hydrazo-triphenylmethan.

4,2 g Hydrazid werden in der Wärme in 30 ccm trocknen Pyridins gelöst. In die auf Raumtemperatur abgekühlte Lösung trägt man ohne weitere Kühlung 6 g Triphenylchlormethan ziemlich rasch unter Schütteln ein und erwärmt das Reaktionsgemisch noch eine Stunde lang auf 50°. Dann fügt man das doppelte Volumen Äther zu, löst das entstandene Pyridinium-chlorid mit Wasser heraus, ebenso unter Erneuerung des Äthers, durch Ausschütteln mit verdünnter Salzsäure das Pyridin. Das in Äther schwer lös-

Digitized by Google

liche Reaktionsprodukt wird aus siedendem Benzol umkrystallisiert. Farblose, kreidige, aus feinen Nädelchen zusammengesetzte Masse. Schmelzp. 183° (u. Zers.). Ausbeute 90 Proc.

0,1557 g Subst.: 0,4841 g CO_2, 0,0793 g H_2O. — 0,2018 g Subst.: 11,2 ccm N (20°, 741 mm). — 0,1108 g Subst.: 6,3 ccm N (18°, 703 mm).

$C_{32}H_{36}ON_2$ (454)	Ber. C 84,54	H 5,77	N 6,19
	Gef. „ 84,80	„ 5,69	„ 6,30, 6,17.

Zur Darstellung des *Azokörpers* bringt man die Lösung von 2 g der eben bereiteten Verbindung in einer Glasstöpselflasche von 100 ccm mit der Lösung von 5 g Kaliumferricyanid in 15 ccm Wasser + 7,5 ccm 2n-NaOH — beide Lösungen vorher gekühlt — zusammen und schüttelt unter ständiger Außenkühlung durch Eis 5—6 Stunden lang auf der Maschine. Dann trennt man die Schichten, wäscht die Chloroformlösung zweimal mit Eiswasser, klärt und trocknet kurz über Calciumchlorid und dampft schließlich, alles unter Eiskühlung, das Lösungsmittel im Vakuum ab. Der braunrote harzige Rückstand löst sich anfangs in wenig Äther, beim Reiben krystallisiert der Azokörper in orangegelben Krystallen aus. Nach einigem Stehen in Eiswasser wird abgesaugt und mit kaltem Äther gewaschen. Ausbeute 40 Proc. Die später zu beschreibende Oxydationsmethode mit unterchloriger Säure führt hier ebenfalls zum Erfolg.

Die Substanz ist auch im Eisschranke unter Vakuum nur einige Stunden haltbar und mußte darum jeweils rasch weiter verarbeitet werden. Sie schmilzt bei raschem Erhitzen bei 82° unter heftiger Zersetzung. In Lösung ist die N_2-Abspaltung schon bei Raumtemperatur wahrnehmbar. Steigert man sie durch schwaches Erwärmen, so sieht man gleichzeitig, an der tief kirschroten Farbe erkennbar, das Acylradikal auftreten. Die rote Lösung wird durch Schütteln mit Luft sofort entfärbt. Man kann jedoch, wenn man die Zersetzung in gemäßigtem Tempo vornimmt, die Schüttelreaktion 6—8mal im Reagenzglasversuch wiederholen.

Analyse durch thermische Zersetzung. Es wurde, wie früher, der in CO_2-Atmosphäre abgespaltene Stickstoff im Eudiometer aufgefangen. Bei allen leicht zersetzlichen Azokörpern muß man das Reaktions-

Digitized by Google

kölbchen während der Verdrängung der Luft durch CO_2 im Kältegemisch kühlen. Als Lösungsmittel diente hier Xylol. Die N_2-Entbindung ging schon in einem Wasserbad von 40° mit genügender Geschwindigkeit vor sich. Die Farbe der Lösung ist nach Zersetzung des Azokörpers fast undurchsichtig rot. Nach und nach geht sie zurück, nach 12 Stunden ist sie verschwunden.

0,4886 g gaben 26,2 ccm N (24°, 745 mm).

$C_{32}H_{24}ON_2$ Ber. N 6,19 Gef. N 6,04.

Die präparative Aufarbeitung von Lösungen, die in der beschriebenen Weise zersetzt und bis zur Entfärbung sich überlassen worden waren, liefert nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels (außer Xylol: Benzol und reiner Petroläther) einen harzigen Rückstand, der beim Anreiben mit Petroläther oder Äther krystallisiert. Die stickstofffreie Substanz

p-Phenylbenzoyl-triphenylmethan

ist in Alkohol ziemlich schwer löslich. Man reinigt sie, indem man ihre heiß gesättigte Benzollösung mit dem doppelten Volumen heißen Alkohols versetzt. Farblose gedrungene Prismen vom Schmelzp. 178°. Mit intensiv gelber Halochromiefarbe in konz. Schwefelsäure löslich. Ausbeute 30 Proc.

0,0853 g Subst.: 0,2834 g CO_2, 0,0447 g H_2O.

$C_{32}H_{24}O$ (424)	Ber. C 90,53	H 5,70
	Gef. „ 90,61	„ 5,86.

Zersetzung im Sauerstoffstrom. Bei dieser Reaktion wurden neben wenig Pinakolin in der Hauptsache *Triphenylmethylperoxyd* und *p-Phenylbenzoesäure* erhalten. Das Peroxyd (Schmelzp. 186—187° u. Zers., Mischprobe) krystallisiert schon während der Zersetzung z. T. aus, die Säure wurde mit verdünnter Lauge ausgeschüttelt, das Pinakolin wie oben isoliert. Außerdem wurde bei einem quantitativen Versuch das Auftreten von CO_2 festgestellt.

0,2738 g Azokörper lieferten 0,06—0,07 g Triphenylmethyl-peroxyd (etwa 40 Proc.), 0,0462 g Biphenylsäure (39 Proc.), etwa 0,010 g Pinakolin (4 Proc.), 0,0028 g CO_2 (11 Proc.).

Digitized by Google

2. Acetyl-azo-triphenylmethan. (J. Lorenzo.)

Hydrazoverbindung. 7,4 g Acethydrazid werden in 50 ccm trocknem Pyridin gelöst. Bei Raumtemperatur trägt man dann ziemlich rasch unter kräftigem Umschütteln 30 g gepulvertes Triphenylchlormethan ein; unter Temperaturerhöhung kommen alsbald Pyridiniumchlorid und Reaktionsprodukt zum Auskrystallisieren. Nachdem sich das Gemisch wieder abgekühlt hat, läßt man noch eine Stunde in Eis stehen, versetzt dann mit 200 ccm Äther und Wasser, trennt die wäßrige Schicht ab und schüttelt die Hauptmenge des Pyridins mit verdünnter Salzsäure aus. Dann wird der fast völlig ausgeschiedene Hydrazokörper abgesaugt, mit Wasser und Äther gewaschen und gut getrocknet. Ausbeute 90 Proc. d. Th.

Zur Reinigung wird das Rohprodukt in möglichst wenig heißem Benzol gelöst und durch Zugabe des doppelten Volumens heißen Alkohols zur Krystallisation gebracht. Nach dem Absaugen wäscht man mit Alkohol, in dem die Verbindung schwer löslich ist. Sie bildet eine voluminöse Krystallmasse, die aus feinen Nädelchen zusammengesetzt ist. Schmelzp. 193—195°, zu einer hellgelben Flüssigkeit.

0,2311 g Subst.: 0,6743 g CO_2 u. 0,1369 g H_2O. — 0,1632 g Subst.: 13,2 ccm N (18°, 723 mm).

$C_{21}H_{20}ON_2$ (316)	Ber. C 79,73	H 6,33	N 8,86
	Gef. „ 79,58	„ 6,58	„ 8,88.

Die Substanz ist schon durch Acetylierung von Triphenylmethyl-hydrazin dargestellt worden[1]); jedoch ist die hier beschriebene Darstellungsweise etwas bequemer.

Zur *Dehydrierung* werden 4 g Acetyl-hydrazo-triphenylmethan in 20 ccm Chloroform gelöst und unter Kühlung durch ein schwaches Kühlgemisch (−2°) eine Stunde lang auf der Maschine mit der Lösung von 20 g Ferricyankalium + 28 ccm 2n-NaOH geschüttelt. Da bisweilen N_2-Entwicklung eintritt, ist der Stöpsel der Flasche von Zeit zu Zeit zu lüften. Hierauf friert man in einer frischen Kältemischung die wäßrige Phase fest, gießt die tief orangerote

[1]) H. Wieland, B. 42, 3026 (1909).

Digitized by Google

Lösung ab, spült mit kaltem Chloroform nach, wäscht die vereinigten Chloroformlösungen zweimal mit Eiswasser, trocknet unter starker Kühlung 5 Minuten lang mit Calciumchlorid und dampft schließlich das Chloroform im Vakuum aus dem Kältegemisch ab. Der Rückstand krystallisiert zuweilen von selbst, meist bildet er einen dunkelroten Sirup. Man setzt nun, unter dauernder Kühlung, 5 ccm eiskalten Alkohol zu, in dem sich das Rohprodukt anfangs löst, um beim Anreiben alsbald krystallinisch zu erstarren. Man saugt nach einigem Stehen ab und wäscht mit kaltem Alkohol und Äther die Lauge weg und trocknet sofort im Vakuumexsiccator. Ausbeute 75 Proc. d. Th.

Etwas rascher und mit kaum geringerem Ertrag kommt man zum Ziel, wenn man unter den gleichen Bedingungen der Temperatur, wie beschrieben, die Chloroformlösung mit 20 ccm 1,5 n-Chlorkalklösung überschichtet und unter lebhaftem Schütteln Kohlendioxyd einleitet. Die Operation ist in 20 Minuten beendet, die Aufarbeitung erfolgt wie oben. Mit *N-Bromacetamid* wird die Hydrazoverbindung auch sofort dehydriert, aus der Chloroformlösung scheidet sich Acetamid-bromhydrat aus; jedoch läßt sich selbst bei -15^0 eine Zersetzung unter Stickstoffentwicklung nicht unterdrücken. Man erhält denn auch neben dem in diesem Falle nicht abtrennbaren Azokörper das stickstofffreie Pinakolin (Schmelzp. 137°).

Acetyl-azo-triphenylmethan bildet gelbe Krystalle, die sich bei 70° im Schmelzpunktröhrchen heftig zersetzen zu einer blutroten Schmelze. Im Vakuum aufbewahrt hält sich das Präparat einige Tage unverändert, die Lösungen lassen schon bei Raumtemperatur langsam Stickstoffblasen aufsteigen. Da die Reinheit durch die Verbrennungsanalyse nicht festgestellt werden kann — beigemengter Hydrazokörper hat nahezu die gleiche Zusammensetzung — haben wir auch hier die quantitative Zersetzung durchgeführt unter Beachtung der Vorsichtsmaßregeln, die im vorhergehenden Kapitel angegeben sind.

0,1619 g Subst.: 12,6 ccm N_2 (20°, 725 mm).

$C_{21}H_{18}ON_2$ (314) Ber. N 8,91 Gef. N 8,46.

Digitized by Google

Zum Studium der organischen Zersetzungsprodukte sind mehrere Versuche ausgeführt worden; dabei wurde in Mengen bis zu 65 Proz. d. Th. *Acetyl-triphenylmethan* isoliert. Wenn man berücksichtigt, daß ein Teil davon aus den mitgebildeten Schmieren nicht herausgeholt werden konnte, gewinnt man den Eindruck einer ziemlich glatten Umsetzung in der zu erwartenden Richtung. Wir beschreiben zwei von unseren Versuchen.

Unter Stickstoff in Xylol. 2 g des Azokörpers wurden in 10 ccm Xylol nach Verdrängung der Luft durch reinen Stickstoff im Wasserbad langsam erwärmt. Bei 40° wurde die Gasentwicklung sehr deutlich, bei 45° stürmisch, die Lösung färbte sich tief karminrot. Nach $^1/_4$ Stunde war die Farbe der Lösung hellgelb geworden. Man verdampfte das Xylol im Vakuum und isolierte aus dem Rückstand mit Alkohol in einer Menge von 50 Proc. der Theorie als stickstofffreies Spaltprodukt die farblosen Prismen von *Acetyl-triphenylmethan.* Aus Äther umkrystallisiert, Schmelzpunkt 137—138°.

0,0776 g Subst.: 0,2489 g CO_2 u. 0,0431 g H_2O.

$C_{21}H_{18}O$ (286)	Ber. C 87,96	H 6,29
	Gef. „ 87,47	„ 6,22.

b) *Unter CO_2 in Äther.* 2 g Acetyl-azo-triphenylmethan ließ man unter CO_2 in 15 ccm absolutem Äther suspendiert bei Raumtemperatur stehen. Es trat langsam Gasentwicklung ein und gleichzeitig färbte sich die Lösung tiefrot. Nach 3 Stunden war die gesamte Substanz zersetzt und die Färbung ging allmählich auf Gelb zurück. Im Äther war gleichzeitig das farblose Pinakolin auskrystallisiert in einer Menge von 1,2 g = 65 Proc. d. Th.

Zersetzung in Sauerstoff.

3 g Acetyl-azo-triphenylmethan wurden in 30 ccm absolutem Äther suspendiert der Zersetzung bei Raumtemperatur überlassen. An dem zylindrischen Gefäß, das für die Ausführung der Reaktion dient, war unten seitlich ein weites Rohr eingeschmolzen, durch das getrockneter Sauerstoff ein-

Digitized by Google

strömte. Die durch die Radikale verursachte Färbung trat hierbei nicht auf. Infolge der Abkühlung, die der verdunstende Äther verursacht — er wurde von Zeit zu Zeit erneuert — dauerte die Zersetzung über einen vollen Tag. Der ausgeschiedene Niederschlag (0,3) war *Triphenylmethylperoxyd* (aus Benzol umkrystallisiert Schmelzp. 186°. Mischprobe); beim Einengen wurden weitere Mengen davon und wenig *Pinakolin* isoliert. Der Rückstand enthielt *Essigsäure* und, an dem starken ozonartigen Geruch und an der sofortigen Jodausscheidung kenntlich, *Diacetylperoxyd.* Außerdem wurde hier, wie auch bei der Zersetzung anderer Triphenylmethyl-azoverbindungen das Auftreten geringer Mengen von *Phenol* beobachtet. Auf CO_2 wurde hier versehentlich nicht geprüft.

3. Isobutyryl-azo-triphenylmethan (A. Hintermaier).

Die *Hydrazoverbindung* gewinnt man durch Eintragen von 15 g Triphenyl-chlormethan in die Pyridinlösung von 5 g Isobutyryl-hydrazid[1]). Das mit Pyridiniumchlorid zusammen auskrystallisierte Reaktionsprodukt wird abgesaugt, erst mit wenig Pyridin, dann mit Wasser gewaschen und aus Benzol umkrystallisiert. Ausbeute 12—14 g. Schmelzpunkt 170—172°.

0,1020 g Subst.: 0,3009 g CO_2, 0,0674 g H_2O. — 0,1213 g Subst.: 9,4 ccm N (22°, 708 mm).

$C_{23}H_{24}ON_2$ (344)	Ber.	C 80,18	H 7,03	N 8,14
	Gef.	„ 80,45	„ 7,39	„ 8,18.

Die Verbindung ist ziemlich löslich in Benzol, Alkohol, Eisessig, wenig in Chloroform, kaum in Äther.

Die *Dehydrierung* gelang hier nicht mit rotem Blutlaugensalz, Brom in Chloroform wirkt auch nicht ein, Bromwasser oxydiert weiter zu Triphenylcarbinol. Dagegen führte die Verwendung von unterchloriger Säure zum Ziel. In Chloroform als Lösungsmittel gestaltete sich die Bereitung des sehr zersetzlichen Azokörpers äußerst schwierig, sein Ersatz durch den rascher zu entfernenden Äther ließ die

[1]) Stollé, J. pr. 69, 497 (1904).

Digitized by Google

gewünschte Verbindung in befriedigender Ausbeute erhalten.

2 g der Hydrazoverbindung werden, in 20 ccm Äther suspendiert, unter Eiskühlung mit etwas mehr als der berechneten Menge gesättigter Chlorkalklösung unterschichtet. Dann leitet man unter dauerndem Umschütteln und steter Kühlung CO_2 in die wäßrige Phase, so lange bis die Lösung klar geworden ist; dies dauert etwa $^1/_4$ Stunde. Die wäßrige Lösung wird nun ausgefroren, die tief gelbe Ätherlösung abgegossen, mit kaltem Äther nachgespült und dann das Lösungsmittel im Vakuum in der Kälte möglichst rasch weggedampft. Die hinterbleibenden kanariengelben Krystalle werden mit wenig Alkohol von -15^0 im Kältegemisch digeriert, abgesaugt, einmal nachgewaschen und sofort im Exsiccator 1—2 Stunden lang getrocknet. Für Versuche muß die Substanz dann alsbald verwendet werden. Schmelzpunkt 60—61° unter heftiger Zersetzung und Rotfärbung. Die Ausbeute beträgt 1,4 g.

Zur Kontrolle der Reinheit wurden gewogene Mengen der Substanz unter den üblichen Vorsichtsmaßregeln unter CO_2 in Xylol zersetzt und der abgespaltene Stickstoff gemessen.

0,50 g Subst.: 39,6 ccm N_2 (22°, 715 mm). — 0,0852 g Subst.: 6,7 ccm N_2 (23°, 716 mm).

$C_{23}H_{32}ON_2$ Ber. N_2 8,19. Gef. N_2 8,30, 8,26.

Dieser Azokörper zeichnet sich vor dem einfachen Acetyl-Analogen durch bedeutend erhöhte Zersetzlichkeit aus, die namentlich in Lösung sich äußert. So entwickelt eine konz. Chloroformlösung schon bei -7^0 langsam Stickstoff. Die rote Färbung der in absolutem Äther unter scharfem Luftausschluß bei Raumtemperatur zersetzten Verbindung ist sehr intensiv und zeigt wie eine Lösung von Hexaphenyläthan die Erscheinung der Farbänderung bei verschiedener Temperatur. Kühlt man nämlich die rote Ätherlösung im Kältegemisch ab, so hellt sie sich sehr bedeutend auf, beim Erwärmen kehrt die Farbe in der alten Stärke wieder. Vor Luft und Feuchtigkeit geschützt ist in diesem Falle die rote Färbung mehrere Tage lang haltbar.

Digitized by Google

Im Einklang mit dieser Beständigkeit des vermuteten Radikals steht die Tatsache, daß in den unter N_2 zersetzten Ätherlösungen trotz mehrfacher Versuche kein Pinakolin isoliert werden konnte. Was nach dem Wegdampfen des Lösungsmittels zurückblieb, war ein heller Sirup, der in keiner Weise zur Krystallisation gebracht werden konnte, aus dem sich beim Stehen an der Luft *Isobuttersäure* bildete. Bei einem Destillationsversuch im Hochvakuum wurde *Triphenylmethan* gefunden.

Dabei verlief die Zersetzung im Sauerstoffstrom programmäßig. Sie wurde ohne Wärmezufuhr in absolutem Äther durchgeführt und lieferte bis zu 40 Proc. der eingesetzten Menge an *Triphenylmethylperoxyd*. Daneben wurde eine stechend ozonähnlich riechende Substanz gebildet, die sofort in Acetonlösung aus Jodkalium Jod freimachte, zweifellos das noch nicht beschriebene *Di-isobutyryl-peroxyd*. Es gelang nicht, dieses Peroxyd aus dem Gemisch im Vakuum unzersetzt herauszudestillieren, so daß man sich mit seiner jodometrischen Bestimmung begnügen mußte.

Bei einem quantitativen Versuch entstanden aus 1,07 g der Azoverbindung 0,22 g *Triphenylmethyl-peroxyd*, 0,065 g *Di-isobutyryl-peroxyd* — dem gefundenen Triphenylmethylperoxyd würden 0,071 g davon entsprechen — 0,0084 g CO_2 (6 Proc. d. Th.).

Mit dem Versagen der Pinakolinbildung könnte in Zusammenhang gebracht werden, daß diese Verbindung auf dem von Schmidlin sowie Tschitschibabin in der Benzoylreihe eingeschlagenen Weg aus Triphenylmethyl-magnesiumchlorid und Isobuttersäureester nicht zu erhalten war. Trotz 2 stündigem Kochen der Reaktionslösung (Benzol) konnten nach der Zersetzung durch Wasser nur Triphenylmethan und unveränderter Ester isoliert werden.

4. Trimethylacetyl-azo-triphenylmethan.

Da nach den Angaben von H. Meyer[1]) Pivalinsäureester mit Ammoniak nicht in Reaktion zu bringen ist, fürchteten wir dasselbe für die Reaktion mit Hydrazin und versuchten deshalb zuerst über das Säurechlorid zum Ziel

[1]) Monatshefte für Chemie 27, 36 (1906).

Digitized by Google

zu kommen, gelangten jedoch hierbei fast ausschließlich zum *Di-pivalylhydrazin.*

Pivalyl-chlorid wurde in der gebräuchlichen Weise aus der Säure mit der berechneten Menge Thionylchlorid dargestellt. Das Chlorid reagiert mit Hydrazinhydrat auch unter Kühlung sehr energisch. Nach beendeter Umsetzung versetzt man mit wenig Wasser, in dem das sekundäre Hydrazid schwer löslich ist. Es krystallisiert aus Alkohol in keilförmigen langgestreckten Tafeln.

0,0788 g Subst.: 10,4 ccm N (24°, 714 mm).

$C_{10}H_{20}O_2N_2$ (200) Ber. N 14,00 Gef. N 13,91.

Auf Grund der hauptsächlich von H. Goldschmidt[1]) studierten Verhältnisse war für die Umsetzung des Pivalinsäureesters mit Hydrazinhydrat eine sehr geringe Reaktionsgeschwindigkeit zu erwarten. Wir haben daher die Komponenten (1 Mol Ester und $1^1/_3$ Mol Hydrazinhydrat) acht Stunden lang im Einschlußrohr auf 140° erhitzt und das Reaktionsgemisch hiernach der Vakuumdestillation unterworfen. *Trimethylacet-hydrazid* siedet bei 113_{12}°, erstarrt alsbald und bildet farblose, fettige Blättchen vom Schmelzpunkt 65°. Es ist in Wasser und in den meisten organischen Lösungsmitteln — außer Äther und Petroläther — leicht löslich; an feuchter Luft zerfließt es.

0,1170 g Subst.: 25,9 ccm N (22°, 716 mm).

$C_5H_{12}ON_2$ (116) Ber. N 24,13 Gef. N 24,13.

Trimethylacetyl-hydrazo-triphenylmethan.

Die Umsetzung zwischen Triphenyl-chlormethan und Pivalyl-hydrazid erfolgte auch hier in Pyridinlösung. Wegen der Löslichkeit des Reaktionsproduktes in Äther verzichtet man auf dessen Zugabe und fällt direkt mit Wasser aus. Die Reinigung erfolgt durch Umkrystallisation aus Alkohol. Gedrungene Stäbchen von Schmelzp. 123°. Die Substanz ist in organischen Lösungsmitteln viel leichter löslich als die anderen Verbindungen der Reihe.

0,1115 g Subst.: 8,2 ccm N (24°, 704 mm).

$C_{24}H_{26}ON_2$ (358) Ber. N 7,83 Gef. N 7,83.

[1]) Ph. Ch. **94**, 235 (1920).

Digitized by Google

Die *Dehydrierung* wurde mit Chlorkalk + CO_2 in der gleichen Weise vorgenommen, wie es für das Isobutyrylderivat beschrieben ist. Der Azokörper bildet gelbe Krystalle vom Schmelzp. 71° (u. Zers.), ziemlich löslich in Alkohol, schwerer in Äther.

Die *Zersetzung* des Azokörpers gab, wie bereits erwähnt, neben Stickstoff *Kohlenoxyd*. Sie wurde ohne Wärmezufuhr in Xylol vorgenommen.

1. 0,1780 g Subst. gaben 21,8 ccm Gas. Davon wurden 19,6 ccm zur Analyse gebracht. In ammoniakalischer Cu_2Cl_2-Lösung wurden 7,7 ccm absorbiert. Es sind demnach 8,15 Proc. N_2 entbunden worden, ber. 7,9. Die Menge des abgespaltenen CO macht 80 Proc. d. Th. aus.

2. 0,2175 g Subst. gaben 26,6 ccm Gas. 26,1 ccm davon enthielten 9,5 ccm CO, 16,6 ccm N_2.

Ber. N_2 7,9 Gef. N_2 8,19.

Eine Stickstoffbestimmung nach Dumas bestätigte das Ergebnis. 0,0989 g Subst.: 7,5 ccm (24°, 704 mm).

Ber. N 7,9 Gef. N 8,07.

Die Erscheinungen bei der unter Äther in der Kälte von selbst erfolgenden Zersetzung sind ganz ähnlich, wie sie bei der Isobutyrylverbindung beobachtet worden sind. Das Absorptionsspektrum der roten Lösung zeigt zwischen 580 und 590 $\mu\mu$ zwei scharf hervortretende Streifen, gleichzeitig sieht man bei 520 $\mu\mu$ die scharfe Bande des Triphenylmethyls. Indessen ist die Färbung hier viel weniger intensiv als bei den anderen Acylderivaten und auch weniger haltbar. Die in einem Umfang von 80 Proc. festgestellte Zersetzung, bei der neben N_2 auch CO gebildet wird, erklärt dies hinreichend.

Beim Verdunsten des Lösungsmittels (Äther oder Petroläther) aus der zersetzten und bis zur Entfärbung aufbewahrten Lösung hinterblieb ein helles weiches Harz, in das farblose Krystalle eingebettet waren. Durch Digerieren mit Alkohol wurden sie isoliert und aus Benzol, in dem sie leicht löslich waren, unter Zugabe von heißem Alkohol umkrystallisiert. Schmelzp. 189,5°. Die Analyse zeigt, daß *α-Triphenyl-β-trimethyl-äthan* vorliegt.[1]) Wegen der schwer

[1]) A. Hantzsch u. K. H. Meyer (B. 43, 339 [1910]) geben den Schmelzp. zu 185° an.

Digitized by Google

zu beseitigenden Schmieren konnten nur 10 Proc. d. Th. von diesem Kohlenwasserstoff rein isoliert werden.

4,056 mg Subst.: 13,67 mg CO_2, 2,90 mg H_2O.

$C_{23}H_{24}$ (300) Ber. C 92,00 H 8,00
Gef. „ 91,92 „ 8,00.

Bei der Zersetzung des Azokörpers im Sauerstoffstrom, die in kaltem Äther vor sich ging, schieden sich bei Anwendung von 1,2 g Substanz sofort 0,2 g *Triphenylmethylperoxyd* aus; gleichzeitig wurden 12 Proc. der theoretisch möglichen Menge (auf 1 Mol berechnet) an CO_2 aufgefangen.

Bei der Bestimmung des im Rückstand der Reaktionslösung enthaltenen *Di-acyl-peroxyds*, das sich durch seinen charakteristischen Geruch verriet, wurde das jodometrische (I) Resultat durch acidimetrische Titration (II) ergänzt. Bei der Umsetzung des Peroxyds mit neutraler KJ-Lösung in Aceton[1]) bleibt die Lösung neutral, auch nach der Bestimmung des Jods mit Thiosulfat. Schon vorher in dem Reaktionsgemisch enthaltene Säure (Pivalinsäure) kann jetzt mit $^n/_{10}$-NaOH erfaßt werden. Auf der anderen Seite werden die sekundären Peroxyde der Fettsäuren durch Alkali fast augenblicklich gespalten in Hydroperoxyd und Säuresalz. Dadurch wurde die direkte Titration von freier Säure + Di-acylperoxyd ermöglicht. Der Unterschied zwischen dem so erhaltenen Wert und dem bei der jodometrischen Bestimmung erhaltenen Wert für freie Säure gibt deren Menge an. Was übrig bleibt, entspricht dem Peroxyd und muß mit dem Jodtiter übereinstimmen.

I. Je $^1/_5$ der Lösung verbrauchte 0,76 und 0,80 ccm $^n/_{10}$-$Na_2S_2O_3$-Lösung; nach der Titration wurde die 0,12 und 0,17 ccm $^n/_{10}$-NaOH entsprechende Säuremenge festgestellt.

II. Je $^1/_5$ der Lösung verbrauchten 0,87 und 0,85 ccm $^n/_{10}$-NaOH.

Wie man sieht, stimmen die Werte hinreichend überein, um darzutun, daß etwa 60 Proc. der möglichen Menge an Diacyl-peroxyd entstanden sind.

Es wurde überdies bei den Titrationen nach II das gebildete *Hydroperoxyd* durch die Überchromsäurereaktion scharf nachgewiesen.

5. Phenacetyl-azo-triphenylmethan (J. Lorenzo).

Hydrazoverbindung. 5 g Phenacetyl-hydrazid werden in 30 ccm Pyridin gelöst; dazu gibt man ziemlich rasch 15 g Triphenyl-chlormethan. Die Reaktion verläuft wie beim einfachen Acetylkörper beschrieben. Das Produkt,

[1]) Gelissen, B. 59, 63 (1926).

Digitized by Google

das zu 90 Proc. d. Th. entsteht, wird aus absolutem Alkohol umkrystallisiert. Schöne prismatische Nadeln vom Schmelzpunkt 181—183° (u. Zers.).

0,2306 g Subst.: 0,6973 g CO_2, 0,1227 g H_2O. — 0,1584 g Subst.: 10,8 ccm N (19°, 716 mm).

$C_{27}H_{24}ON_2$ (392)	Ber.	C 82,65	H 6,12	N 7,14
	Gef.	„ 82,48	„ 5,91	„ 7,36.

Zur *Dehydrierung* verwendet man hier zweckmäßig Ferricyankalium unter den gleichen Bedingungen, die bei der Synthese des einfachen Acetyl-azokörpers angewandt worden sind (S. 10). Auf gute Kühlung ist besonders zu achten. Die Ausbeute beträgt 85 Proc. d. Th. Phenacetyl-azo-triphenylmethan ist ein fein krystallisiertes Pulver von citronengelber Farbe. In trockenem, reinem Zustand ist der Stoff beinahe über einen Tag lang haltbar, in Lösung aber rasch zersetzlich. Leicht löslich in Chloroform und Benzol, weniger in Äther, Alkohol, kaum in Petroläther. Die Farbe der Lösungen ist orangegelb. Schmelzp. 68° (u. Zers.).

Die Zersetzung (in Xylol, bei 40°), die A. Hintermaier studiert hat, liefert neben Stickstoff in reichlicher Menge Kohlenoxyd.

0,4780 g Subst. gaben 50,9 ccm Gas (22°, 715 mm), 58% mehr, als dem abgespaltenen Stickstoff entspricht.

0,3172 g Subst. gaben 34,7 ccm Gas (22°, 715 mm). Von 33,8 ccm des Gemisches wurden 13,1 ccm durch ammoniakalische Kupferchlorür-Lösung absorbiert; der Rest von 20,7 ccm ist Stickstoff. Das sind auf die angewandte Substanz berechnet 7,14 Proc., ber. 7,14 Proc. An Kohlenoxyd sind 65 Proc. der theoretisch möglichen Menge entstanden.

Nachdem von den beiden vereinigten Lösungen das Xylol im Vakuum entfernt war, ließ sich aus dem öligen Rückstand durch Krystallisation aus heißem Alkohol 0,35 g farbloser Nadeln gewinnen, die nach der Reinigung aus Essigester bei 143—144° schmolzen. Die Mischschmelzprobe erwies die Identität mit asym. *Tetraphenyläthan.*

4,789 mg Subst. gaben 16,340 mg CO_2 und 2,81 mg H_2O.

$C_{26}H_{22}$ (334)	Ber.	C 93,41	H 6,59
	Gef.	„ 92,91	„ 6,52.

Bei der Spaltung in Petroläther unter Stickstoff mit 2,5 g der Azoverbindung in reinem Petroläther (Siedep. 80°

Digitized by Google

bis 90°) ging die Zersetzung bei gelindem Erwärmen stürmisch vor sich, die Lösung färbte sich dunkelrot; nach 10 Minuten ging die Farbe auf helles Gelb zurück. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum verdampft, der ölige Rückstand mit niedrig siedendem Petroläther angerieben, wodurch Krystallisation herbeigeführt wurde. Man erhielt nach dem Umkrystallisieren des Produkts aus demselben Lösungsmittel 1 g farbloser prismatischer Krystalle vom Schmelzp. 142° bis 143°.

Bei der Spaltung im Sauerstoffstrom, die bei Raumtemperatur unter absolutem Äther vorgenommen wurde, gewann man, ohne daß vorübergehende Färbung beobachtet wurde, *Triphenylmethylperoxyd* (Schmelzp. 186°, Mischprobe), ferner, an der Oxydationswirkung kenntlich, wohl das Peroxyd der Phenylessigsäure und durch Ausschütteln der Reaktionslösung mit verdünnter Sodalösung in geringer Menge diese Säure selbst (Schmelzp. 77°). Ein zweiter Versuch mit 0,65 g Azokörper gab 0,16 g Triphenylmethylperoxyd (37 Proc. d. Th.) und 0,009 g CO_2 (12 Proc.).

6. Diphenacetyl-azo-triphenylmethan (J. Lorenzo).

Hydrazoverbindung. Die Kondensation von 7 g Diphenylacetyl-hydrazid und 9,2 g Triphenyl-chlormethan geht in Pyridin unter geringer Wärmeentwicklung vor sich. Das Reaktionsprodukt wird wieder mit Äther und Säure zur krystallinen Abscheidung gebracht. 85 Proc. d. Th. Ziemlich löslich in Benzol, weniger in Alkohol, wenig in Äther. Zur Umkrystallisation eignet sich Benzol unter Zugabe von Alkohol. Haarfeine verfilzte Nädelchen. Schmelp. 184° bis 186° (u. Zers.).

0,2116 g Subst.: 0,6553 g CO_2, 0,1166 g H_2O. — 0,2132 g Subst.: 12,2 ccm N (20°, 718 mm).

$C_{33}H_{28}ON_2$ (468)	Ber.	C 84,62	H 5,98	N 5,98
	Gef.	„ 84,47	„ 6,12	„ 6,19.

Oxydation zur Azoverbindung. Ferricyankalium wirkt in diesem Falle nicht dehydrierend ein; nach 3stündigem Schütteln unter den sonst mit Erfolg gewählten Bedingungen

Digitized by Google

274226

wurde der Hydrazokörper unverändert zurückgewonnen. Dieses Verhalten ist sehr überraschend.

Mit Erfolg verwendet man Chlorkalk. 5 g Diphenylacetyl-hydrazo-triphenylmethan werden in der eben nötigen Menge Chloroform gelöst und unter den früher angegebenen Verhältnissen (S. 11) mit Chlorkalklösung unter Einleiten von CO_2 oxydiert. Die Temperatur muß so niedrig als möglich gehalten werden. Bei der Aufarbeitung darf die Temperatur von 0° nicht überschritten werden. Der nach dem Abdampfen des Chloroforms hinterbleibende Rückstand krystallisiert beim Anreiben mit kaltem Alkohol. Man erhält den Azokörper als kanariengelbes Pulver in einer Ausbeute von 80 Proc. Schmelzp. 76° unter stürmischer Zersetzung. Die Farbe der Lösungen ist orange. Sie zersetzen sich sehr langsam, viel langsamer als die der Monophenylacetyl-Verbindung, schon in der Kälte, rascher bei gelindem Erwärmen. Die rote Radikalfarbe tritt hier sehr schwach auf, weil das Radikal unter CO-Abspaltung zerfällt. Das Absorptionsspektrum zeigt eine Bande um 580 $\mu\mu$; daneben ist der charakteristische Streifen von Triphenylmethyl sichtbar.

0,1415 g Substanz in Xylol entwickelten 15 ccm Gas (22°, 719 mm). Davon wurden 7,4 ccm in ammoniakalischer Cu_2Cl_2-Lösung absorbiert. Beinahe die Hälfte des Gases ist demnach Kohlenoxyd. Für N_2 ber. 6,00 Proc., gef. 5,88.

Ein exakterer Versuch, der von A. Hintermaier ausgeführt wurde, galt der Frage, ob die Zusammensetzung des Gasgemisches in jeder Phase der Zersetzung die gleiche sei oder ob sich, veranlaßt durch den langsamen Zerfall des Acylradikals, das Verhältnis im Lauf der Reaktion zugunsten des Kohlenoxyds ändere. Es ergab sich, daß die zweite Möglichkeit eintritt, ein neuer Beweis dafür, daß nicht etwa Stickstoff und Kohlenoxyd unter gleichzeitiger Vereinigung der beiden Kohlenwasserstoffreste aus dem Molekül hinausgedrückt werden, daß vielmehr der primäre Vorgang in einer Radikal-Dissoziation besteht.

Es wurden 2,490 g Diphenylacetyl-azo-triphenylmethan in Xylol unter CO_2 bei 40° zersetzt. Die Gase wurden quantitativ ohne Unter-

Digitized by Google

brechung des Spaltungsprozesses in 3 Eudiometern über 33-proc. Kalilauge aufgefangen, die drei erhaltenen Gasgemische wurden, jedes für sich, analysiert. Das Ergebnis ist aus nachstehender Tabelle zu ersehen.

	Eudiometer I	Eudiometer II	Eudiometer III
Aufgefangene Gasmenge ccm .	102	94,6	43,9
Analysiert wurden	99,2	82,4	43,4
N_2 CO	59,9 39,3	47,8 34,6	23,6 19,8
Proc. N_2	60,4	58,0	54,4
Proc. CO	39,6	42,0	45,6

Die insgesamt aufgefangenen 240,7 ccm Gas enthalten demnach 144,8 ccm N_2 (18°, 709 mm).

$C_{33}H_{26}ON_2$ Ber. N_2 6,01 Gef. N_2 6,23.

Die Menge des Kohlenoxyds beträgt rund 70 Proc. d. Th.

Die zersetzte Lösung hinterläßt nach dem Verdampfen des Lösungsmittels i. V. einen leicht krystallisierenden Rückstand, der zum größten Teil aus *Pentaphenyläthan*, zum geringeren aus *Pentaphenylaceton* besteht. Der Kohlenwasserstoff wurde rein erhalten durch öfteres Umkrystallisieren des Gemisches aus Essigester und Chloroform–Alkohol. Dabei muß die erste Krystallisation, farblose vierseitige Tafeln, abgefangen werden, ehe sich die sternförmig gruppierten Prismen des Begleiters hinzugesellen. Der Schmelzpunkt des Pentaphenyläthans wurde im CO_2-gefüllten Röhrchen bei 175—180° (Gelbfärbung) gefunden.

3,781 mg Subst. gaben 12,97 mg CO_2 und 2,20 mg H_2O.

$C_{32}H_{26}$ (410) Ber. C 93,66 H 6,34

Gef. „ 93,55 „ 6,51.

Die Reindarstellung des „Pinakolins“ gelang uns nicht aus dem Mischpräparat, dagegen wurde es in reinem Zustand isoliert bei der Spaltung des Azokörpers im Sauerstoffstrom, wobei der Kohlenwasserstoff nicht zu entstehen scheint. Als Lösungsmittel diente Benzol. 4 g Substanz ergaben 0,42 g (= 18 Proc. d. Th.) reines Triphenylmethylperoxyd und nur 0,007 g CO_2. Der harzige Rückstand von der zersetzten Lösung ließ beim Behandeln mit Petroläther 0,8 g Pentaphenylaceton auskrystallisieren. Die Substanz

WIANEL

Digitized by Google

erschien aus Benzol–Alkohol in schönen farblosen Prismen, die bei 180° eine farblose Schmelze geben. Die Löslichkeitsverhältnisse sind fast dieselben wie beim Pentaphenyläthan.

3,809 mg Subst. gaben 12,37 mg CO_2 und 2,10 mg H_2O. — 4,971 mg Subst. gaben 16,420 mg CO_2 und 2,59 mg H_2O.

$C_{33}H_{26}O$ (438) Ber. C 90,33 H 5,90
Gef. „ 90,07, 90,10 „ 6,17, 5,80.

Aus dem Übrigen ließ sich nichts Einheitliches mehr erhalten.

7. Triphenylacetyl-azo-triphenylmethan.
(J. Dennstedt.)

Triphenylacet-hydrazid. Man benutzte hier zur Darstellung die Umsetzung des Chlorids mit Hydrazinhydrat, obwohl dabei auch in überwiegender Menge das sekundäre Hydrazid gewonnen wurde. In 7,5 g Hydrazinhydrat, das durch Kältegemisch gekühlt wurde, trug man unter dauerndem kräftigen Rühren 7,5 g fein gepulvertes Triphenylacetyl-chlorid ein. Das Gemisch der beiden Hydrazide wurde mit Wasser versetzt und abgesaugt. Zur Trennung kochte man den Niederschlag mit der 50fachen Menge 2 n-Salzsäure kurz auf und filtrierte heiß. Beim Erkalten krystallisierte das Chlorhydrat des primären Hydrazids in Nadeln aus; aus ihm wurde das freie Hydrazid dadurch gewonnen, daß man die heiße Lösung mit verdünnter Natronlauge versetzte. Die Fällung wurde nach dem Trocknen aus Benzol umkrystallisiert. Ausbeute 41 Proc. d. Th. Büschelförmig angeordnete Nadeln vom Schmelzp. 196° (u. Zers.).

0,1647 g Subst.: 14,1 ccm N (18°, 718 mm).

$C_{20}H_{18}ON_2$ (302) Ber. N 9,27 Gef. N 9,33.

Der in der heißen Salzsäure unlösliche Rückstand wurde nach dem Trocknen in der 6—7fachen Menge Benzol gelöst. Nach dem Abkühlen brachte man durch hinzugefügten Äther das sekundäre Hydrazid zur Fällung. Nach Wiederholung dieser Operation wurde ein Präparat vom Zersetzungspunkt 253° erhalten.

Digitized by Google

4,173 mg Subst.: 0,206 ccm N (20°, 721 mm).
$C_{40}H_{32}O_2N_2$ (572) Ber. N 4,89 Gef. N 5,36.

Man kann auch aus dem Rohprodukt das primäre Hydrazid durch Krystallisation aus Benzol (6 fache Menge) abtrennen und erhält es so, wiewohl in geringerer Ausbeute, alsbald in reiner Form.

Triphenylacetyl-hydrazo-triphenylmethan.

3 g Triphenylacetyl-hydrazid werden in 20 ccm warmem Pyridin gelöst. Bei etwa 30° fügt man zu dieser Lösung 3 g Triphenylchlormethan. Nach einigem Stehen krystallisiert das Reaktionsprodukt aus; seine Ausscheidung wird durch Zugabe von Äther und Wasser vervollständigt. Zur Reinigung löst man in wenig Chloroform und bringt durch Hinzufügen von Äther zur Krystallisation. Das mit Äther gewaschene und dann getrocknete Präparat schmilzt bei 170—172° unter Zersetzung. Unter dem Mikroskop zeigt die Substanz den Habitus flacher Prismen.

0,1693 g Subst.: 8,4 ccm N (18°, 718 mm).
$C_{39}H_{32}ON_2$ (544) Ber. N 5,15 Gef. N 5,39.

Der *Azokörper* ist die zersetzlichste der bisher in der Gruppe dargestellten Verbindungen. Er hat sich nicht in reinem Zustand zur Analyse bringen lassen und wir mußten uns daher bei der Untersuchung mit Präparaten begnügen, die in der Hauptsache aus ihm bestanden. Der aus einer gewogenen Menge entbundene Stickstoff erlaubte die Gehaltsbestimmung.

0,52 g Hydrazokörper werden in $^1/_2$ ccm Chloroform gelöst, die Lösung überschichtet man mit 2 ccm $^n/_1$-Chlorkalklösung und schüttelt dann unter starker Kühlung und gleichzeitigem Einleiten von CO_2 kräftig durch. Die Oxydation ist schnell beendet, der Azokörper scheidet sich krystallin aus. Das Reaktionsprodukt wird abgesaugt und mit dem eiskalten Gemisch von Chloroform–Petroläther (1 : 2) kurz gewaschen. Hierauf trocknet man in einem eisgekühlten Exsiccator im Vakuum über Paraffin. Nach $^1/_2$ Stunde müssen die Präparate für Versuche verwendet werden, da sie nicht länger haltbar sind. Triphenylacetyl-azo-triphenyl-

Digitized by Google

methan zersetzt sich bei 53—54° unter lebhafter Gasentwicklung. Die Verbindung bildet orangerote Krystalle.

Die quantitative Gasbestimmung eines Präparates zeigte, daß es zu 66 Proc. aus unzersetztem Azokörper bestand: 0,5158 g entwickelten in Xylol unter CO_2 31,6 ccm Gas (21°, 721 mm). Davon wurden 49 Proc. von ammoniakalischer Cu_2Cl_2-Lösung absorbiert: Kohlenoxyd. Der Rest ist Stickstoff. Seine Menge entspricht dem oben angegebenen Gehalt des Präparates an Azokörper.

Die Zersetzungslösung besitzt die Farbe des Triphenylmethyls und behält sie, wie auch die Reaktionen des Radikals, mehrere Tage lang. Beim Schütteln mit Luft fällt *Triphenylmethyl-peroxyd* aus (Schmelzp. 186° nach dem Umkrystallisieren aus Toluol, Mischprobe). Es wurde in der dem angewandten Azokörper entsprechenden Menge erhalten.

Eine Zersetzung im Sauerstoffstrom, die in reinem Petroläther vorgenommen wurde, ergab gleichfalls nur Triphenylmethyl-peroxyd. In einer Barytwasser-Vorlage wurde keine Spur CO_2 aufgefangen.

8. Triphenylmethyl-azo-carbonamid. (J. Dennstedt.)

Hydrazoverbindung (Triphenylmethyl-semicarbazid). Zur Lösung von 3,8 g freiem Semicarbazid in möglichst wenig Wasser fügt man bei 0° die frisch bereitete Lösung von 14,1 g Triphenylchlormethan in 50 ccm Pyridin. Nach einstündigem Stehen ohne Kühlung gibt man Äther und Wasser zu, saugt das Reaktionsprodukt ab, wäscht mit Wasser und Äther und krystallisiert aus absolutem Alkohol um. Ausbeute 16,2 g, 88 Proc. d. Th. Schmelzp. 186 bis 188° (u. Zers.). Die Substanz krystallisiert in länglichen Prismen und enthält 1 Mol. Alkohol (Analyse I), das beim Erhitzen im Vakuum auf 110° nach 6 Stunden entwichen war (Analyse II). Der Schmelzpunkt wurde jetzt bei 190 bis 192° gefunden.

I. 0,1306 g Subst. gaben 0,3847 g CO_2, 0,0834 g H_2O. — 0,1441 g Subst.: 15,2 ccm N (23°, 739 mm). — II. 0,1577 g Subst. gaben

Digitized by Google

0,4377 g CO_2, 0,0884 g H_2O. — 0,1159 g Subst.: 13,4 ccm N (17,5°, 744 mm).

$C_{20}H_{19}ON_3 + C_2H_5OH$ (363)	Ber. C 72,69	H 6,94	N 11.57
	I. Gef. „ 72,84	„ 7,14	„ 11,67.
$C_{20}H_{19}ON_3$ (317)	Ber. „ 75,85	„ 6,04	„ 13,25
	II. Gef. „ 75,72	„ 6,27	„ 13,16.

1,2532 g Subst. verloren 0,1552 g C_2H_5OH. Ber. 0,1589 g.

Als Dehydrierungsmittel bewährte sich hier am besten *Bromwasser*. 2 g alkoholfreies Triphenylmethyl-hydrazocarbonamid, in 12 ccm Chloroform gelöst, wurden unter Eiskühlung mit 32 ccm gesättigten Bromwassers durchgeschüttelt. Die Hauptmenge des gebildeten Azokörpers scheidet sich krystallin aus dem Chloroform aus, der Rest wird aus der abgetrennten Lösung durch Hinzufügen von Petroläther abgeschieden. Zur weiteren Reinigung löst man vorsichtig und rasch bei 45° in der 12fachen Menge Chloroform, fügt das gleiche Volumen Petroläther zu und läßt im Kältegemisch auskrystallisieren. Ausbeute 1,5 g = 75 Proc. d. Th. Der Azokörper bildet ein hellgelbes krystallines Pulver; er ist in den meisten Lösungsmitteln schwer löslich. Sein Schmelzpunkt liegt unscharf zwischen 200° und 225°, wenn man die Probe in der üblichen Weise anstellt. Bringt man aber das Röhrchen mit der Substanz in das auf 75° erwärmte Bad, so läßt sich bei 85—87° eine unter Verpuffung vor sich gehende Zersetzung wahrnehmen. Bei langsamem Erhitzen spaltet der Azokörper allmählich den Azostickstoff ab und verwandelt sich gleichzeitig in das hochschmelzende Triphenylacetamid.

0,2442 g Subst. spalteten, in Xylol suspendiert, bei 50—60° 19,2 ccm Stickstoff (20°, 719 mm) ab.

$C_{20}H_{17}ON_3$ (315) Ber. N_2 8,89 Gef. N_2 8,5.

Während der Zersetzung trat hier nur die orange Farbe des *Triphenylmethyls* auf. Der hellgelbe Azokörper hat sich zum Schluß der Spaltung, ohne daß vorübergehend Lösung eingetreten wäre, in ein ebenfalls sehr schwer lösliches farbloses Produkt umgewandelt, das man nach einiger Zeit absaugt. Das Xylol wird im Vakuum weggedampft, der Rückstand mit Äther digeriert; so wurde noch mehr

Digitized by Google

von dem Stoff gewonnen, bei einem Versuch aus 0,91 g Azokörper 0,62 g = 75 Proc. d. Th. Das *Triphenyl-acetamid*[1]) wurde aus absolutem Alkohol, dann noch aus siedendem Xylol umkrystallisiert. Schmelzp. 238°.

0,0938 g Subst. gaben 0,2902 g CO_2, 0,0524 g H_2O. — 0,1048 g Subst.: 4,8 ccm N (21°, 749 mm).

$C_{20}H_{17}ON$ (287)	Ber. C 83,59	H 5,96	N 4,9
	Gef. „ 83,44	„ 6,25	„ 4,95.

Die Vereinigung der beiden Radikale findet hier so rasch statt, daß auch bei der Zersetzung im Sauerstoffstrom in großer Menge das Amid gebildet wird; aus 1,2 g Azoverbindung wurden 0,68 g von der Xylollösung abfiltriert. Nach dem Entfernen des Xylols im Vakuum konnte aus dem Rückstand durch Anreiben mit Äther 0,1 g Substanz vom Schmp. 172° isoliert werden; durch Umkrystallisieren stieg er auf 184°; die Zersetzungserscheinungen waren dieselben wie bei *Triphenylmethyl-peroxyd*, auf das auch die Analyse nahezu stimmte (Ber. C 87,94 H 5,83. Gef. C 87,18 H 6,13). Die geringe Differenz im C-Gehalt rührt wohl von etwas beigemengtem Amid.

Ein zweiter Versuch ging unter Petroläther (Siedepunkt 97—108°) vor sich. Dabei wurde aus 0,9 g Azokörper die 6,2 ccm $^n/_{10}$-HCl äquivalente Menge CO_2 als $BaCO_3$ gefunden, das sind 10,8 Proc. d. Th. Andeutungen für das Auftreten eines aliphatischen Peroxyds wurden weder in einer dem Reaktionsgefäß angeschlossenen, im Kältegemisch gehaltenen Vorlage, noch auch in der Reaktionslösung selbst angetroffen. Dagegen war auch hierbei wieder Triphenylmethyl-peroxyd entstanden.

Triphenylmethyl-hydrazo-carbonanilid.

Dargestellt aus 4-Phenyl-semicarbazid (2,8 g) und Triphenylchlormethan (5,2 g) in möglichst konz. Pyridinlösung. Der ebenso wie bei dem einfachen Semicarbazidderivat isolierte Körper wurde aus absolutem Alkohol umkrystallisiert. Ausbeute 5,8 g. Schmelzp. 198° (u. Zers.).

---

[1]) J. Schmidlin, B. 41, 445 (1908); A. Bistrzycki, ebenda, S. 691.

Digitized by Google

0,1389 g Subst.: 0,4052 g CO_2, 0,0757 g H_2O. — 0,1882 g Subst.: 17,6 ccm N (16°, 728 mm).

$C_{26}H_{23}ON_3$ (393)	Ber. C 79,40	H 5,90	N 10,69
	Gef. „ 79,58	„ 6,09	„ 10,47.

Die geringe Löslichkeit der Verbindung in den für die Oxydation geeigneten Lösungsmitteln hat die Durchführung dieser Reaktion vereitelt.

9. Bis-β,β'-triphenylmethyl-carbazon. (J. Dennstedt.)

$$O:C\begin{matrix}\diagup NH.NH.C(C_6H_5)_3\\ \diagdown N=N.C(C_6H_5)_3\end{matrix}.$$

Der zugehörige *Hydrazokörper* wurde durch Umsetzung von *Carbohydrazid*[1]) mit *Triphenylchlormethan* erhalten. Bei der ersten Einwirkung bleibt ein Teil des Moleküls halbseitig unsubstituiert, so daß es sich empfiehlt, in zwei Abschnitten zu arbeiten.

5 g Carbohydrazid werden unter gelindem Erwärmen in 15—20 ccm Wasser gelöst und auf Raumtemperatur abgekühlt. Diese Lösung fügt man zu derjenigen von 31 g Triphenyl-chlormethan in 100 ccm Pyridin, die in einer Kältemischung gekühlt ist, unter Umschütteln hinzu. Hierauf überläßt man das Reaktionsgemisch 2 Stunden lang ohne Kühlung sich selbst, wobei das Reaktionsprodukt zur Ausscheidung kommt. Nun wird mit Äther und wenig Wasser versetzt, der Niederschlag abgesaugt und mit Wasser und Äther gewaschen. Das trockne Rohprodukt (30 g) wird nach dem Trocknen in 100 ccm Pyridin gelöst, die noch warme Lösung fügt man zu einer solchen von 20 g Triphenyl-chlormethan in 60 ccm Pyridin, die durch Eis gekühlt wird. Nach 3stündigem Stehen wurde die Lösung in der geschilderten Weise aufgearbeitet.

Zur Reinigung löste man unter Erwärmen in der 4—5fachen Menge Chloroform und setzte nach dem Erkalten das gleiche Volumen Äther zu. Beim Einstellen in ein Kältegemisch krystallisierte der zweifache Hydrazokörper langsam aus. Wenn die Abscheidung vollständig

[1]) Dargestellt nach Cazeneuve u. Moreau, C. R. **129**, 1255 (1899).

Digitized by Google

ist, saugt man ab, wäscht mit Äther und trocknet im Vakuum. Ausbeute 31 g = 74 Proc. d. Th. Schmelzp. 178 bis 181° (u. Zers.). Zur Analyse wurde das Präparat durch 5stündiges Erhitzen im Vakuum auf 110° von festhaftendem Krystallchloroform befreit.

0,1556 g Subst. gaben 0,4647 g CO_2, 0,0848 g H_2O. — 0,1346 g Subst.: 12,4 ccm N (22°, 712 mm).

$C_{39}H_{34}ON_4$ (574)	Ber. C 81,49	H 5,97	N 9,76
	Gef. „ 81,47	„ 6,10	„ 9,78.

Auch aus Eisessig läßt sich die Substanz umkrystallisieren und erscheint daraus beim Erkalten in länglichen Prismen, die Krystallessigsäure enthalten. Nach dem Trocknen im Vakuum bei 110° lag der Schmelzpunkt bei 200—202°. Gef. N 9,91 Proc.

Da das nur halbseitig substituierte Carbo-hydrazid in Eisessig löslich ist, so kann man dieses Lösungsmittel auch zur Trennung des Rohprodukts anwenden, wobei freilich geringere Ausbeuten erhalten werden.

Bei Einwirkung von Oxydationsmitteln kann das Bistriphenylmethyl-carbohydrazid immer nur einseitig dehydriert werden. Oxydiert man weiter, so tritt sofortiger Zerfall unter N_2-Entwicklung ein. Der zweifache Azokörper ist demnach nicht beständig. 4,6 g der Substanz werden, in 30 ccm Chloroform gelöst, unter Eiskühlung mit 32 ccm Bromwasser kräftig geschüttelt, bis das Brom verbraucht ist. Dann läßt man die orangegelbe Chloroformlösung ab, trocknet sie unter Kühlung mit $CaCl_2$, verdampft das Lösungsmittel in der Kälte im Vakuum und bringt aus dem schmierigen Rückstand den Azokörper durch Digerieren mit Alkohol zur Krystallisation. Ausbeute 3,2 g. Zur weiteren Reinigung wurde in der 7fachen Menge Chloroform bei 40° möglichst rasch gelöst, nach dem Erkalten die gleiche Menge Alkohol hinzugefügt und die Lösung in einer Kältemischung stehen gelassen. Die Krystallisation erfolgte langsam und mit geringer Ausbeute. Die Verbindung bildet sehr kleine Prismen, sie schmilzt bei 96—97° unter Zersetzung.

Digitized by Google

Bei der Spaltung in Xylol gaben 0,1240 g Subst. 5,0 ccm N_2 (15°, 711 mm).

$C_{39}H_{33}ON_4$ Ber. N_2 4,89 Gef. N_2 4,42

Die Präparate enthalten häufig noch geringe Mengen von nicht angegriffenem Ausgangsmaterial.

Der dargestellte Azokörper gehört zu den beständigeren Vertretern der Gruppe. Er zersetzt sich, in Petroläther (Siedep. 98—107°) suspendiert, erst bei 80°, wobei nur ein Teil sichtbar in Lösung geht, da die Zersetzungsprodukte auch schwer löslich sind. Die orangegelbe Färbung des Triphenylmethyls tritt auf.

Nachdem das Reaktionsgemisch über Nacht unter CO_2 gestanden hatte, saugte man den Niederschlag ab, dampfte die Lösung im Vakuum ein, nahm Fällung und Rückstand in heißem Benzol auf und brachte durch die dem verwendeten Benzol gleiche Menge Alkohol etwas unveränderten Hydrazokörper zur Abscheidung. Das Filtrat davon wurde wieder im Vakuum zur Trockne verdampft, dann löste man in der eben nötigen Menge heißen Chloroforms und setzte das doppelte Volumen Äther zu. Dadurch wurde das neben N_2 entstehende Spaltprodukt, das Triphenylmethyl-hydrazid der Triphenylessigsäure zur Fällung gebracht, dessen synthetische Darstellung auf S. 24 beschrieben ist. Schmelzp. 170—172° (u. Zers.). Das Gemisch der beiden Präparate schmolz bei der gleichen Temperatur. Ganz scharf identifiziert wurde die Substanz durch Überführung in das ebenfalls beschriebene Triphenylacetyl-azo-triphenylmethan mit dem Zersetzungspunkt 53° bis 54°. Die Ausbeute an dem Spaltungsprodukt beträgt 40 Proc. d. Th.

Zersetzung im Sauerstoffstrom. 0,76 g der halbseitigen Azoverbindung wurden in Xylol unter Durchleiten von O_2 zur Zersetzung gebracht. In vorgelegtem Barytwasser wurde die 7,95 ccm $^n/_{10}$-HCl äquivalente Menge Baryumcarbonat gefällt; es sind 33 Proc. CO_2 entstanden. Der im Xylol ausgefallene Niederschlag wurde abfiltriert, die Lösung zur Trockne verdampft und der Rückstand mit dem Niederschlag zweimal aus Toluol umkrystallisiert. Man erhielt

Digitized by Google

0,12 g *Triphenylmethyl-peroxyd*, das sind 39 Proc. der theoretisch möglichen Menge. In Wirklichkeit dürfte erheblich mehr davon entstanden sein. Über das Schicksal des Restes $(C_6H_5)_3C.NH.NH.CO$ konnte kein Aufschluß erlangt werden, auch nicht darüber, was nach Absprengung der gefundenen 33 Proc. CO_2 aus ihm entsteht.

Um die Zersetzlichkeit des beiderseitigen Azokörpers zu belegen, sei folgender Versuch angeführt.

0,2488 g Bis-triphenylmethyl-carbohydrazid wurden in CO_2-Atmosphäre mit angeschaltetem Azotometer in Chloroformlösung unter Kühlung im Kältegemisch mit 0,24 g N-Bromacetamid zusammengebracht. In kürzester Zeit wurde der gesamte Stickstoff des Moleküls in Freiheit gesetzt. Es wurden 23 ccm N_2 (20°, 718 mm) aufgefangen.

$C_{39}H_{34}ON_4$ Ber. N 9,76 Gef. N 9,98.

Triphenylchlormethan und Benzylhydrazin. (J. D.)

Als man 3,6 g Triphenyl-chlormethan und 3,1 g Benzylhydrazin[1]), beide in konz. ätherischer Lösung zusammengebracht hatte, schied sich nach kurzem ein Niederschlag von Benzylhydrazoniumchlorid aus, von dem abgesaugt wurde. Die im Vakuum eingedampfte Ätherlösung hinterließ einen nicht krystallisierbaren klebrigen Rückstand, der nach einigem Stehen mit Alkohol angerieben und teilweise zur Krystallisation gebracht wurde. Schmelzpunkt der farblosen Substanz 135—137°, nach erneuter Krystallisation 143°, wie ein Kontrollpräparat von *as.-Tetraphenyläthan* (Mischprobe).

Es wurde durch einen besonderen Versuch festgestellt, daß der Hydrazokörper für sich nicht zersetzlich ist — man könnte an eine intermolekulare Dehydrierung denken, wie sie Hydrazobenzol beim Schmelzen erfährt —; während 24 Stunden wurde aus dem von Luft abgeschlossenen Reaktionsgemisch kaum N_2 entwickelt. Erst durch Berührung mit Luft findet Autoxydation und daran anschließend Zerfall des Azokörpers statt.

[1]) Wohl u. Oesterlin, B. 33, 2738 (1900).

Digitized by Google

Anhang. p-Anisyl-azo-triphenylmethan. (J. Dennstedt.)

Die Untersuchung dieser Verbindung schließt sich dem Gegenstand der II. Mitteilung an, in der die Spaltung der Aryl-azo-triphenylmethane bearbeitet worden ist. Bemerkenswert ist hier die große Neigung der Hydrazoverbindung zur Autoxydation; nur unter Ausschluß der Luft konnte sie erhalten werden, während beim Arbeiten ohne diese Maßnahme nur der Azokörper gefaßt wurde. Diese den Wasserstoff am System des Hydrazins „auflockernde" Wirkung der aromatisch gebundenen OCH_3-Gruppe beobachtet man schon in der Unbeständigkeit des p-Anisylhydrazins; aus größerer Entfernung wirkend macht sie sich bemerkbar in der großen Autoxydierbarkeit von *p-Trianisylmethyl-hydrazobenzol* $(H_3COC_6H_4)_3C.NH.NH.C_6H_5$.

3,6 g p-Anisylhydrazin — das Präparat muß kurz vor der Umsetzung aus dem haltbaren Chlorhydrat bereitet sein — werden in 12 ccm Pyridin gelöst. Dazu fügt man 7,2 g Triphenyl-chlormethan, in 20 ccm Pyridin gelöst. Beide Lösungen sind zuvor auf 0° abgekühlt. Nach 2stündigem Stehen bei Raumtemperatur versetzt man mit Äther und Wasser, schüttelt die abgehobene Ätherlösung mit verdünnter Salzsäure aus zur Entfernung des Pyridins, trocknet mit $CaCl_2$, dampft im Vakuum ein und bringt den Rückstand mit Alkohol zur Krystallisation. Der gebildete Azokörper enthält gewöhnlich noch etwas Hydrazoverbindung, deren Darstellung nachher beschrieben wird. Man löst daher in wenig Chloroform und leitet mehrere Stunden trockne Luft durch die Lösung. Hierauf wurde das gleiche Volumen Alkohol hinzugefügt und der Azokörper in einem Kältegemisch zur Krystallisation gebracht. Durch Eindampfen der Mutterlauge im Vakuum wird die Ausbeute verbessert. Ausbeute 4,6 g = 47 Proc. d. Th. Zur Reinigung für die Analyse wurde in der 3—4fachen Menge Toluol bei 60° rasch gelöst und durch starke Kühlung zur Krystallisation gebracht. Das Präparat wurde mit kaltem Alkohol gewaschen. Auch aus einer siedenden Ätherlösung läßt sich die Verbindung umkrystallisieren, wenn man nach

Digitized by Google

Zugabe der gleichen Menge Alkohol stark abkühlt. In diesem Falle bilden sich flache Nadeln, während aus Toluol (und Chloroform) sechsseitige Säulen mit aufgesetzten Pyramiden erhalten werden. Beide Formen schmelzen unter Zersetzung bei 114°. Der Azokörper ist intensiv gelb gefärbt.

0,1638 g Subst. gaben 0,4969 g CO_2 u. 0,0892 g H_2O. — 0,1527 g Subst. gaben 10,3 ccm N (20,5°, 743 mm).

$C_{26}H_{22}ON_2$ (378)	Ber. C 82,5	H 5,8	N 7,41
	Gef. „ 82,76	„ 6,09	„ 7,58.

Die Reinheit des Präparats wurde bei der fast gleichen Zusammensetzung der Hydrazoverbindung erst durch Bestimmung des bei der thermischen Zersetzung entstehenden Stickstoffs verbürgt, die, wie gewöhnlich in Xylol ausgeführt, zwischen 70 und 80° vor sich geht.

0,3370, 0,8017 g Subst. gaben 23,1 (24°, 743 ccm), 54,2 (21°, 734 mm) ccm N.

Ber. 7,41 Gef. 7,58, 7,47.

Die Reaktionsprodukte bildeten nach der Entfernung des Xylols mit Wasserdampf eine rotbraune Masse, aus der das erwartete p-Methoxy-tetraphenylmethan nicht isoliert werden konnte. Nur Triphenylmethan ließ sich durch Digerieren mit Alkohol daraus herausholen.

Bei der Zersetzung im Sauerstoffstrom (in Petroläther) wurde schon während der Reaktion *Triphenylmethyl-peroxyd* ausgeschieden. Bei einem Einsatz von 5,1 g Azokörper wurden 0,6 g = 17 Proc. d. Th. durch Umkrystallisation aus Toluol rein vom Schmelzp. 186° erhalten.

0,1127 g Subst. gaben 0,3632 g CO_2, 0,0611 g H_2O.

$C_{38}H_{30}O_2$ (518)	Ber. C 87,96	H 5,83
	Gef. „ 87,92	„ 6,07.

Der Rückstand vom Petroläther wurde mit Wasserdampf destilliert. Das übergegangene Öl, das wegen seiner geringen Menge nicht rektifiziert werden konnte, gab bei einer qualitativen Zeiselanalyse Jodsilber; es war also bei der Spaltung *Anisol* entstanden.

p-Anisyl-hydrazo-triphenylmethan konnte nur isoliert werden, als man die Umsetzung zwischen Anisyl-hydrazin

Digitized by Google

und Triphenyl-chlormethan unter Stickstoff vor sich gehen ließ. Nach Beendigung der Reaktion fällte man mit dem doppelten Volumen Wasser, saugte den nach 12stündigem Stehen (unter N_2) erstarrten Niederschlag ab, nahm ihn in Äther auf, schüttelte das noch anhaftende Pyridin mit Wasser heraus und nahm das Lösungsmittel im Vakuum weg. Der Rückstand wurde mit Alkohol, dann mit wenig Äther digeriert; er wurde farblos und erwies sich als reine Hydrazoverbindung. Schmelzp. 114° (u. Zers.).

0,1522 g Subst. gaben 10,5 ccm N (19°, 708 mm).

$C_{26}H_{24}ON_2$ (380) Ber. N 7,37 Gef. N 7,42.

Bei einer Kontrolle auf etwa beigemengten Azokörper wurde durch Erhitzen in Xylol kein Stickstoff abgespalten.

Über das Ergosterin der Hefe[1]) I.;

von *Fritz Reindel, Eugen Walter* und *Heinrich Rauch.*

[Aus dem organisch-chemischen Institut der Techn. Hochschule München.]

(Eingelaufen am 30. November 1926.)

M. Gérard[2]) hat das schon 1878 von Nägeli[3]) aus der Hefe isolierte Sterin auf Grund der Ähnlichkeit seiner Farbreaktion in die Klasse des zuerst von Tanret[4]) aus dem Mutterkorn gewonnenen *Ergosterins* eingereiht, ohne es aber damit für identisch zu halten. Erst 1920 wurde durch eine Arbeit von J. S. Mac-Lean und E. M. Thomas[5]) und bald darauf (1921) von Julius Bayer[6]) gezeigt, daß

[1]) Herr Prof. A. Windaus hat uns dieses Sterin zur Bearbeitung überlassen, wofür wir ihm auch hier vielmals danken.

[2]) C. r. **114**, 1544 (1892); **121**, 723 (1895); **126**, 909 (1898).

[3]) J. pr. **17**, 403 (1878). [4]) C. **1908**, II, 716, 1933.

[5]) Bio. Journ. **14**, 483 (1920); C. **1920**, III, 554.

[6]) Julius Bayer, Dissertat. München 1921 (Techn. Hochschule).

Digitized by Google

das Hefesterin mit dem *Ergosterin* des Mutterkorns identisch ist. Durch diese Feststellung ist dieses Sterin etwas leichter zugänglich geworden.

Seine von Tanret aufgestellte Bruttoformel $C_{27}H_{41}OH$ die 4 Wasserstoffatome weniger enthält als die Formel des Cholesterins $C_{27}H_{45}OH$, steht in guter Übereinstimmung mit der von Mac-Lean und Thomas[1]) mit Hilfe der Wijsschen Jodzahl ermittelten 3 Doppelbindungen, die später von A. Windaus[2]) durch die Wasserstoffaufnahme bei der katalytischen Hydrierung zu *Ergostanol* bestätigt wurden; dieses Hydrierungsprodukt bot Windaus auch die Möglichkeit, auf dem Wege über das mit PCl_5 erhaltenen *Ergostylchlorid* durch Reduktion desselben mit Natrium und Amylalkohol zum Grundkohlenwasserstoff, dem *Ergostan*, vorzudringen, das sich mit seiner Bruttoformel $C_{27}H_{48}$ als ein Stereoisomeres der bisher bekannten Steringrundkohlenwasserstoffe erwies. Unter der Voraussetzung, daß auf dem Wege der Ergostandarstellung keine Umlagerung erfolgt, war damit gezeigt, daß das *Ergostanol* und damit das Ausgangssterin ein von den übrigen Sterinen verschiedenes Grundgerüst besitzt. Die Stellung der OH-Gruppe im Ergostanol wird von diesem Ergebnis nicht berührt; sie kann an demselben Kohlenstoffatom stehen wie im Cholestanol oder an einem anderen.

Im Besitze einer größeren Menge Hefefettes[3]) waren wir in der Lage, das Ergosterin in einer für eine aussichtsreiche weitere Bearbeitung des Gebietes erforderlichen Menge zu gewinnen. Bis auf kleine Abweichungen (siehe Versuchsteil) konnten wir die physikalischen Konstanten des Ergosterins und seines Hydrierungsproduktes bestätigen; durch einige weitere Derivate haben wir die beiden Verbindungen noch näher charakterisiert.

Die Darstellung des Grundkohlenwasserstoffs $C_{27}H_{48}$

[1]) Bio. Journ. **14**, 483 (1920); C. **1920**, III, 554.

[2]) H. **124**, 8 (1923).

[3]) Wir verdanken dasselbe dem großen Entgegenkommen der Firma C. F. Böhringer, Mannheim-Waldhof, wofür wir auch an dieser Stelle unseren besten Dank aussprechen.

Digitized by Google

durch Windaus (a. a. O.) berechtigt zu der Annahme, daß dem Ergosterin das tetracyclische Gerüst der übrigen Sterine zugrunde liegt. Wie jedoch schon eingangs erwähnt, enthält das Sterin 3 Doppelbindungen. Aber gerade durch diesen Umstand gewinnt das Hefesterin für die Konstitutionsaufklärung dieser Körperklasse und der damit durch innige Beziehungen verknüpften Gallensäuren eine besondere Bedeutung, nämlich dann, wenn eine der 3 Doppelbindungen sich im Ring IV befindet. Dadurch ist die Möglichkeit gegeben, das kondensierte Ringsystem dieser Naturkörper gewissermaßen von der anderen Seite her aufzuspalten, was bisher weder von einem Sterin noch von einer Gallensäure[1]) aus möglich war.

Um eine Aufspaltung an dem OH tragenden Ring zu vermeiden, hatten wir daher zunächst die Absicht, das dem Ergosterin zugrunde liegende *Ergostantrien* durch Entfernung der OH-Gruppe aus dem Molekül herauszuschälen, und es zu Versuchen in der bezeichneten Richtung einzusetzen. Die Versuche sind daran gescheitert, daß das dem Ergosterin entsprechende *Ergostantrienon*, das nach Clemmensen reduziert, zum *Ergostantrien* hätte führen können, bis jetzt auf keine Weise zu erhalten war. Bei den zahlreichen, nach allen Richtungen variierten Versuchen zeigte sich stets, daß das Ergosterin schon gegen gelindeste Oxydationsmittel außergewöhnlich empfindlich ist. So bewirkt Bleitetraacetat in Eisessig in der Kälte, gegen welches Cholesterin unter gleichen Versuchsbedingungen widerstandsfähig ist, eine totale Veränderung, ebenso Permanganat in Acetonlösung bei Zimmertemperatur. Die bei diesen und zahlreichen anderen Oxydationsversuchen erhaltenen, wenig erfreulichen Produkte sind im experimentellen Teil beschrieben.

Auch das Chlorergostantrien (Ergosterylchlorid), das durch seine Reduktion mit Natrium und Alkohol einen zweiten Weg eröffnet hätte zur Gewinnung des Triens,

[1]) Nach Niederschrift dieser Arbeit erschien eine Abhandlung von H. Wieland und Mitarbeitern, H. **161**, 80 (1926), in der es gelang, durch stufenweisen Abbau der Seitenkette der Cholansäure sich an den Ring IV heranzuarbeiten; der Ring erweist sich als Fünfring.

Digitized by Google

konnten wir bis jetzt aus den mit PCl_5 erhaltenen, halogenhaltigen Ölen nicht in einheitlicher Form isolieren; doch betrachten wir diese Versuche noch nicht als abgeschlossen.

Diese eben erwähnte Versuchsreihe war jedoch die Veranlassung zu einer Abschwenkung von unserer ursprünglichen Arbeitsrichtung; wir machten dabei die Beobachtung, daß das Ergosterin bzw. sein Acetat bei dem Versuch, OH durch Cl zu ersetzen, außerordentlich leicht isomerisiert wird. Diese Eigenschaft war insofern sehr erwünscht, als dadurch die Möglichkeit bestand, das Ergosterin nach der Isomerisierung zu hydrieren und das neue Hydrierungsprodukt mit bekannten Sterinen zu vergleichen; so hofften wir, daß dadurch die Konstitutionsaufklärung des Ergosterins einmünden würde in diejenige der übrigen Sterine, wodurch eine Reihe von Fragen: Stellung der OH-Gruppe, Seitenkette ihre Beantwortung gefunden hätten.

Wenn man in eine Chloroformlösung des Ergosterinacetats (Schmelzp. 172°) trockenes Salzsäuregas unter Kühlung einleitet, so erhält man nach dem Verdampfen des Lösungsmittels einen halogenfreien Körper, der sich als ein Isomeres des Ergosterinacetats erweist: Schmelzp. 129—131°, $[\alpha]_D = -62{,}5°$; durch Verseifung wird hieraus das freie *Isoergosterin*: Schmelzp. 135—136°; $[\alpha]_D$ — 86,7°, Benzoat: Schmelzp. 135° erhalten. Bei dieser Isomerisierung sind scheinbar Asymmetriezentren des Grundgerüstes nicht beteiligt: denn durch katalytische Hydrierung des Isoergosterinacetats erhält man unter Aufnahme von $3H_2$ das schon von Windaus[1]) beschriebene normale Ergostylacetat, das wir nunmehr als α-Ergostylacetat bezeichnen (siehe später). Wir nehmen an, daß bei dieser Isomerisierung zwei im Molekül des Ergosterins entfernter stehende Doppelbindungen sich in die energetisch begünstigte, konjugierte Lage begeben, ein Vorgang, der ja bei vielen Terpenen unter gleichen Versuchsbedingungen bekannt ist:

$$-CH{=}CH-CH_2-CH_2-CH{=}CH- \rightarrow .CH{=}CH.CH{=}CH-CH_2.CH_2$$
$$\text{oder } -CH_2.CH{=}CH.CH{=}CH.CH_2-.$$

[1]) H. 124, 8 (1923).

Digitized by Google

Ob dieses Isoergosterin in bezug auf die Darstellung des eingangs erwähnten Triens besser zu verwenden ist, müssen erst die weiteren Versuche ergeben.

Es lag der Gedanke nahe, den Versuch der Isomerisierung unter gleichen Reaktionsbedingungen auch beim Ergostanol bzw. seinem Acetat zu versuchen. Während weder Cholestanol, Sitostanol und ihre Acetate beim Einleiten von Salzsäure in ihre Chloroformlösung irgendeine Veränderung erleiden, wird Ergostylacetat, das wir von nun ab als *α-Ergostylacetat*, Schmelzp. 110—111°; $[\alpha]_D + 5{,}18°$, bezeichnen, unter diesen milden Bedingungen zu 95 Proc., zum *Acetat des β-Ergostanols:* Schmelzp. 94—95°; $[\alpha]_D + 3{,}0°$, isomerisiert. Die verbleibenden 5 Proc. sind ein Acetat vom Schmelzp. 110—111°, das *total verschieden* ist von dem gleich schmelzenden α-Ergostylacetat und das bei der Verseifung ein scharf schmelzendes *Sterin* vom Schmelzp. 141 bis 142° ergibt; wir haben diesen zuletzt erwähnten beiden Verbindungen bis jetzt keine weitere Bezeichnung gegeben, da die bisherige Menge es uns noch nicht erlaubt hat, Vergleiche mit anderen Sterinen durchzuführen.

Das *β-Ergostanol* läßt sich durch Verseifen seines oben beschriebenen Acetates nicht völlig einheitlich gewinnen. Vermutlich erfolgt unter der Wirkung des verseifenden Äthylats eine teilweise Rückwärtsisomerisierung zum α-Ergostanol, welches schwer abzutrennen ist.

Wir haben aber noch ein drittes Isomeres dargestellt. Schüttelt man nämlich das eben beschriebene β-Ergostanolacetat mit Platin unter Wasserstoff, so wird dasselbe regelmäßig zu 80 Proc. in das *γ-Ergostylacetat*: Schmelzp. 145°; $[\alpha]_D + 5{,}95°$, umgewandelt; in den Krystallisationsmutterlaugen desselben sind die restlichen 20 Proc. in Form eines bei 109° unscharf schmelzenden Acetats vorhanden, das wahrscheinlich identisch ist mit α-Ergostylacetat; ein abschließendes Urteil war aber noch nicht möglich.

Das durch Verseifen gewonnene *γ-Ergostanol* schmilzt absolut scharf bei 144—145° (also wie das Acetat) und dreht $[\alpha]_D = + 15{,}9°$.

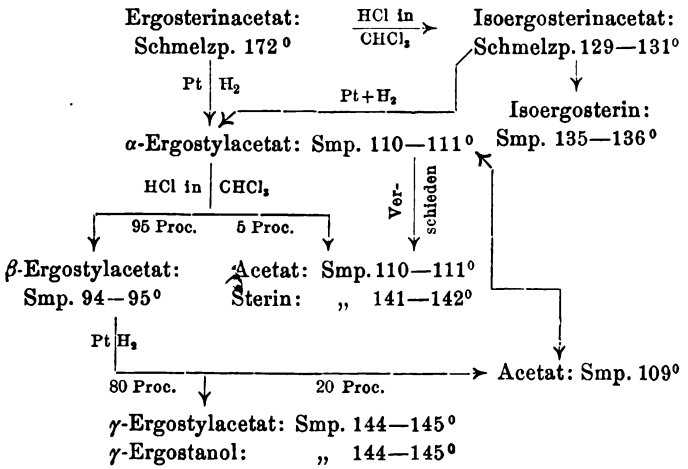
Völlig rätselhaft ist die bei dieser Isomerisierung erfolgende

Digitized by Google

geringe Wasserstoffaufnahme, die etwa $^1/_4$ Doppelbindung entspricht. Das α-Ergostanolacetat nimmt unter völlig gleichen Bedingungen keine Spur Wasserstoff auf. Die Isomerisierung unterbleibt beim Schütteln in Stickstoffatmosphäre. Wir haben das γ-Ergostylacetat schon bei unseren ersten Versuchen der Hydrierung des Ergosterylacetats mit *Palladium* und Wasserstoff in geringer Menge beobachtet, ohne aber die Versuchsbedingungen genau festlegen zu können.

Bei der Isomerisierung des α- zum β- und γ-Ergostanol werden natürlich Asymmetriezentren des Gerüstes getroffen. Die unter so milden Bedingungen erfolgende Isomerisierung des Ergosteringerüstes macht es wahrscheinlich, daß in ihm Ringe in der energiereicheren cis-Stellung verknüpft sind. Es ist in dieser Beziehung zu vergleichen den von Windaus[1]) kürzlich beschriebenen Derivaten der *Hyodesoxycholsäure.* Darüber hinaus zeigen aber die Versuche, daß auch bei der milden Methode der katalytischen Hydrierung unter Umständen stereochemische Umlagerungen eintreten können. In diesem Zusammenhang sei auch auf die erst vor kurzem veröffentlichte[2]) Isomerisierung des β-Pinens zum α-Pinen durch Schütteln mit Wasserstoff gesättigtem Palladium hingewiesen.

Der genetische Zusammenhang der in dieser Arbeit beschriebenen Sterine ist durch das folgende Schema gezeigt:



[1]) A. **447**, 234 (1926). [2]) B. **59**, 1733 (1926).

Digitized by Google

Sterin	Krystallform	Schmelzp.	$[\alpha]_D$ in $CHCl_3$	Acetate			Sonstige Derivate
				Krystallform	Schmelzp.	$[\alpha]_D$ in $CHCl_3$	
Ergosterin	aus Alkohol: Blättchen mit $1\,H_2O$ aus Äther: Nadeln, wasserfrei	160—161°	−117°	Blättchen	172—173°	−87,4°	Benzoat: Smp. 163—164°
Isoergosterin	Blättchen aus Alkohol Nadeln aus Äther	135—136°	−86,9°	Blättchen	129—131°	−62,5°	Benzoat: Smp. 135°
α-Ergostanol	Nadeln	130—131°	+17,86°	Blättchen	110—111°	+5,18°	Benzoat: Smp. 130—131°
β-Ergostanol	Nadeln	??114—118°	+15,89°	Zu Büscheln vereinigte Nadeln	94—95°	+3,0°	Chloracetat: Smp. 166—167°
γ-Ergostanol	Blättchen	144—145°	+15,94°	breite Nadeln	144—145°	+5,95°	Benzoat: Smp. 163—165° Chloracetat: Smp. 200—201°

Digitized by Google

Die physikalischen Konstanten der beschriebenen Sterine sind außerdem in der nebenstehenden Tabelle zusammengestellt.

Sämtliche in der Tabelle enthaltenen Sterine werden durch alkoholische Digitoninlösung quantitativ gefällt.

Soweit wir sehen können, sind die beschriebenen Sterine verschieden von bisher in der Literatur bekannten.

Wir haben auch Versuche unternommen, die Isomerisierung des Ergosterins und seines normalen Hydrierungsproduktes, des α-Ergostanols, durch ultraviolettes Licht herbeizuführen, nachdem ohnedies Versuche der Bestrahlung von Sterinen mit ultraviolettem Licht gegenwärtig im Vordergrund des Interesses stehen. Während Ergosterin durch mehrstündige Belichtung in festem und geschmolzenem Zustand keine äußerlich wahrnehmbare Veränderung erleidet, wird es besonders in gewissen Lösungsmitteln, besonders Chloroform und Tetrachlorkohlenstoff, auch in indifferentem Gas zum Teil verändert. Aus den entstehenden öligen Produkten konnten wir jedoch noch nichts Einheitliches isolieren. α-Ergostanol bleibt bei Bestrahlung äußerlich unverändert.

Versuche.

1. Über die Darstellung des Ergosterins aus Hefefett werden wir in einer späteren Arbeit berichten.

Ergosterin: $C_{27}H_{42}O$: aus Alkohol Blättchen + 1 H_2O; aus Äther: Nadeln, wasserfrei. Schmelzp. 160—161°; $[\alpha]_D = -117°$ (0,500 g in 15,25 ccm $CHCl_3$; $\alpha = -3{,}52°$, 1 dm-Rohr.[1])

Das Ergosterin erleidet beim Trocknen leicht Veränderungen, was sich auch in den Analysenwerten zu erkennen gibt:

$C_{27}H_{42}O$	Ber. C 84,79	H 10,98
	Gef. „ 84,33	„ 10,6.

Haltbarer (auch bei längerem Aufbewahren) ist das *Acetat*: Schmelzp. 172—173°; $[\alpha_D] = -87{,}4°$ (0,240 g in 10 ccm $CHCl_3$; $\alpha = -2{,}1°$).

[1]) Alle folgenden Polarisationen wurden im 1 dm-Rohr ausgeführt.

Digitized by Google

4,598 mg Subst.: 13,855 mg CO_2, 4,426 mg H_2O.

$C_{29}H_{44}O_2$	Ber. C 82.07	H 10,37
	Gef. „ 82,2	„ 10,7.

Benzoat (mit Benzoylchlorid in absolutem Pyridin): Schmelzp. 163—165°; zur Analyse 1h bei 115° im Vakuum getrocknet.

2,540 mg Subst.: 7,850 mg CO_2, 2,267 mg H_2O.

$C_{34}H_{48}O_2$	Ber. C 83,95	H 9,46
	Gef. „ 84,1	„ 10,08.

2. In der Absicht das dem Ergosterin entsprechende **Keton zu** erhalten, wurden eine Reihe mannigfach variierter Oxydationsversuche unternommen, die jedoch kein brauchbares Ergebnis hatten.

a) *Chromtrioxyd in Eisessig* bei Zimmertemperatur: **Als Hauptprodukt** entsteht ein nicht krystallisierendes, aromatisch riechendes Öl, das nicht zu reinigen ist; Nebenprodukte Spuren von Säuren und in geringer Menge ein neutraler, farbloser Körper, Schmelzp. 218—220° unter Zersetzung; Blättchen aus Alkohol.

In der Hitze entstehen unter gleichen Bedingungen beträchtliche Mengen leicht verharzender Säuren und der Körper vom Schmelzp. 218° in winzigen Mengen.

b) *Kaliumpermanganat* in Eisessig oder Aceton in der Kälte: Das Permanganat wird langsam entfärbt; entstehende Produkte im wesentlichen wie unter a), jedoch fehlt der Körper vom Schmelzp. 218°.

c) *Bleitetraacetat* in Eisessig bei 50°, Ergebnis: 30 Proc. unverändertes Ergosterin, wenig Säuren; Hauptprodukt neutrales, nicht krystallisierendes Öl; auch bei Zimmertemperatur wird Ergosterin durch Bleitetraacetat vollkommen verändert.

Cholesterin, das zum Vergleich der gleichen Behandlung unterworfen wurde, ist in der Kälte resistent; in der Wärme entsteht ebenfalls ein unkrystallisierbares Öl.

d) *Rauchende HNO_3 in Eisessig bei −20°*: Hauptprodukte hellgelbe, saure Körper, die nicht zu reinigen sind.

Ebenso ergebnislos waren die Versuche mit Kupferoxyd.

Isomerisierung des Ergosterylacetats zum Acetat des Isoergosterins.

1 g getrocknetes Ergosterylacetat wird in 20 ccm trockenem Chloroform gelöst und unter Eiskühlung 1 Stunde getrocknetes Salzsäuregas eingeleitet. Die schwach violette Lösung wird auf dem Wasserbad eingedampft. Das zurückbleibende Öl wird mit wenig Äthylalkohol verrieben, wobei es vollkommen krystallin erstarrt. Aus einer Mischung

Digitized by Google

Methylalkohol–Essigester (4:1) wiederholt umkrystallisiert farblose Blättchen: Schmelzp. 129—131°; $[\alpha]_D = -62{,}5°$ (0,320 g in 10 ccm $CHCl_3$; $\alpha = -2°$). Bei kurzem (5 Minuten) Einleiten von HCl wird das Acetat beim Umkrystallisieren in dünnen, zu Büscheln vereinigten Nadeln vom gleichen Schmelzpunkt erhalten. Die Isomerisation läßt sich auch mit Phosphortrichlorid erreichen.

Verseifung mit 2,5 Proc. Kaliummethylat liefert das *Isoergosterin.* Schmelzp. 135—136°; $[\alpha]_D = -86{,}9°$ (0,230 g in 10 ccm $CHCl_3$; $\alpha = -2°$).

Zur Analyse wurde das Isoergosterin bei 105° im Vakuum getrocknet.

3,851 mg Subst.: 11,979 mg CO_2, 3,844 mg H_2O.

$C_{27}H_{48}O$	Ber. C 84,79	H 10,99
	Gef. „ 84,86	„ 11,2.

Benzoat: (mit Benzoylchlorid in Pyridin) aus Methylalkohol in langen Blättchen: Schmelzp. 135°. Zur Analyse bei 105° im Vakuum getrocknet.

3,670 mg Subst.: 11,610 mg CO_2, 3,270 mg H_2O.

$C_{34}H_{46}O_2$	Ber. C 83,95	H 9,46
	Gef. „ 83,71	„ 10,0.

In der Farbreaktion von Salkowski oder Liebermann-Burchard zeigt das Isoergosterin nur geringe Unterschiede gegenüber dem Ergosterin. Die katalytische Hydrierung des Isoergosterinacetats in Atherlösung mit Platinmohr und Wasserstoff ergibt unter Aufnahme der drei Doppelbindungen entsprechenden Wasserstoffmenge: α-Ergostylacetat; Mischschmelzpunkt keine Depression.

Katalytische Hydrierung des Ergosterylacetats zum Acetat des α-Ergostanols.

Diese Hydrierung wurde schon von A. Windaus mit Palladium in Eisessig ausgeführt. Wir arbeiten mit Willstätterschem *Platinmohr* und fanden, daß eine besonders rasche Hydrierung sich in Eisessig–Äther erzielen läßt. Die erste Doppelbindung wird innerhalb weniger Minuten abgesättigt, die II. und III. Doppelbindung langsamer. Versuche, durch vorzeitige Unterbrechung der Hydrierung partiell hydrierte Produkte zu erhalten, waren ohne Erfolg.

Digitized by Google

Acetat des α-Ergostanols = α-Ergostylacetat: aus Alkohol: Blättchen. Schmelzp. 110°; $[\alpha]_D = +5{,}18°$ (0,605 g in 9,5 ccm $CHCl_3$; $\alpha = +0{,}33°$); dasselbe α-Ergostylacetat entsteht durch katalytische Hydrierung von Isoergosterylacetat (siehe oben) unter Aufnahme von 3 Molen Wasserstoff.

α-Ergostanol durch Verseifen des Acetats mit 5 Proc. Kaliummethylatlösung aus Methylalkohol in Blättchen, Schmelzp. 130—131°; $[\alpha]_D + 17{,}86°$ (0,263 g in 10 ccm $CHCl_3$; $\alpha = +0{,}47$, $l = 1$). Analysenwerte in Übereinstimmung mit A. Windaus.

Benzoat: (mit Benzoylchlorid in absolutem Pyridin) Schmelzp. 130—131°, lange, seidenglänzende Nadeln aus Methylalkohol–Äther.

3,651 mg Subst.: 11,110 mg CO_2, 3,434 mg H_2O.

$C_{34}H_{52}O_2$	Ber. C 82,86	H 10,6
	Gef. „ 83,00	„ 10,5.

Das Chloracetylderivat des α-Ergostanols läßt sich mit Chloracetylchlorid nicht darstellen, da hierbei Isomerisierung zum β-Ergostylchloracetat (s. u.) erfolgt.

Ergostylchlorid aus α-Ergostanol mit PCl_5.

Dieser Versuch ist schon von A. Windaus ausgeführt; wir haben das Endprodukt in krystallisiertem Zustand erhalten und zur Analyse gebracht.

2 g α-Ergostanol wurden gut getrocknet und mit 1,15 g PCl_5 verrieben; die flüssig gewordene, gelbgrüne Masse wird nach einigem Stehen mit warmem Wasser öfters durchgeknetet, bis sie farblos und flockig wird. Die getrocknete Ätherlösung wird durch Kochen mit Tierkohle entfärbt und nach Verdunsten des Äthers der krystalline Rückstand aus Äthylalkohol und etwas Äther umkrystallisiert: zu Büscheln vereinigte Nadeln, Schmelzp. 104—105°. Vorgetrocknet bei 100° im Vakuum.

2,895 mg Subst.: 8,496 mg CO_2, 2,958 mg H_2O.

$C_{27}H_{47}Cl$	Ber. C 79,8	H 11,57
	Gef. „ 80,05	„ 11,4.

β-Ergostylacetat aus dem α-Acetat mit HCl in Chloroformlösung.

1 g trockenes α-Ergostylacetat werden nach dem schon beschriebenen Verfahren isomerisiert. Ausbeute 95 Proc.

Digitized by Google

Aus Methylalkohol–Äther: feine Nadeln, Schmelzp. 94—95°; $[\alpha]_D = +3{,}0$ (5 Proc. $CHCl_3$-Lösung; $\alpha = +0{,}15°$, $l = 1$). Zur Analyse wurde bei 110° im Vakuum getrocknet; Schmelzpunkt unverändert.

3,565 mg Subst.: 10,556 mg CO_2, 3,772 mg H_2O.

$C_{29}H_{50}O_2$	Ber. C 80,93	H 11,63
	Gef. „ 80,76	„ 11,84.

In den Methylalkohol–Äthermutterlaugen finden sich die übrigbleibenden 5 Proc. als Acetat vom Schmelzp. 110° bis 111°, das sich in seinen harten, körnigen Krystallen deutlich von dem bei derselben Temperatur schmelzenden α-Ergostylacetat unterscheidet. Mischschmelzpunkt bei 94° flüssig; durch Verseifung mit 5 Proc. methylalkoholischem Kali entsteht ein Sterin vom Schmelzp. 141—142°. Da β-Cholestanol und β-Cholestylacetat ihrer Schmelzpunkte (Schmelzp. 142° u. 109°) wegen in Frage kamen, wurde ein Vergleich durchgeführt; die Mischschmelzpunkte ergaben starke Depression.

Wir haben dem Sterin vom Schmelzp. 141—142° und seinem Acetat vom Schmelzp. 110—111° bis jetzt keine nähere Bezeichnung gegeben, da die bis jetzt erhaltenen Mengen außer obigen physikalischen Konstanten keine nähere Charakterisierung gestatteten.

β-Ergostanol: Die Verseifung des β-Ergostylacetats mit Kaliummethylat verschiedenster Konzentration führt zu keinen scharf schmelzenden Produkten. Das Verseifungsprodukt aus Methylalkohol–Äther, Nadeln; Schmelzp. 114° bis 118°. Vermutlich erfolgt bei dieser Behandlung zu kleinen Betrag eine Rückisomerisation zu α-Ergostanol. Produkte vom gleichen Schmelzp. 114—118° entstehen beim Einleiten von HCl-Gas in die Chloroformlösung des α-Ergostanols.

Chloracetylderivat des β-Ergostanols: aus β-Ergostanol mit Chloracetylchlorid, Schmelzp. 166—167°. Dasselbe Produkt wird aus α-Ergostanol erhalten infolge der isomerisierenden Wirkung der freiwerdenden Salzsäure.

γ-Ergostylacetat aus β-Ergostylacetat.

1 g β-Ergostylacetat vom Schmelzp. 95° wird in 20 ccm Äther gelöst und mit 0,5 g Platinmohr mit Wasserstoff ge-

Digitized by Google

schüttelt. Nach 15 Minuten sind regelmäßig 40 ccm H_2 aufgenommen, wonach Stillstand eintritt. Nach Abdestillieren des Äthers wird der krystalline Rückstand zuerst aus Äthylalkohol–Äther, dann mindestens zweimal aus Methylalkohol–Äther umkrystallisiert und so breite Nadeln vom Schmelzp. 144—145° erhalten. Ausbeute 80 Proc. $[\alpha]_D = + 5{,}95°$ (0,422 g Subst. in 10 ccm $CHCl_3$; $\alpha = + 0{,}25°$, $l = 1$). Zur Analyse wurde bei 105—115° im Vakuum getrocknet.

3,834 mg Subst: 11,506 mg CO_2, 4,037 mg H_2O.

$C_{29}H_{50}O_2$	Ber. C 80,93	H 11,63
	Gef. „ 80,66	„ 11,7.

Völlig rätselhaft ist die bei dieser Isomerisierung innerhalb kurzer Zeit erfolgende Wasserstoffaufnahme. α-Ergostylacetat, unter den gleichen Bedingungen mit demselben Lösungsmittel analog behandelt, nimmt keine Spur Wasserstoff auf. Die Bildung des γ-Ergostylacetats unterbleibt beim Schütteln des β-Acetats mit Platinmohr in Stickstoffatmosphäre.

In den Äthylalkohol–Äthermutterlaugen findet sich ein bei 109° unscharf schmelzendes Acetat vor, das wahrscheinlich identisch ist mit α-Ergostylacetat. Ein eindeutiger Identitätsbeweis war bei der geringen Menge bis jetzt nicht möglich.

Wir haben γ-Ergostylacetat auch bei der Hydrierung von Ergosterylacetat mit Palladium und H_2 bei einigen Versuchen beobachtet, ohne aber dieselben reproduzieren zu können.

γ-Ergostanol durch Verseifen mit 5 Proc. Kaliummethylat: aus Methylalkohol–Äther: längsgestreifte Nadeln, Schmelzp. 144—145°. $[\alpha]_D = + 15{,}94°$ (0,324 g in 10 ccm $CHCl_3$; $\alpha = + 0{,}51°$, $l = 1$). Hält etwa 1 Proc. Wasser zurück, das es bei 110° im Vakuum abgibt.

2,405 mg Subst.: 7,375 mg CO_2, 2,541 mg H_2O.

$C_{27}H_{48}O$	Ber. C 83,5	H 12,37
	Gef. „ 83,66	„ 11,94.

Benzoat: Schmelzp. 163—165°. *Chloracetat*: Schmelzpunkt 200—201°.

Digitized by Google

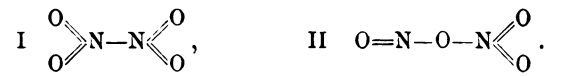
Über die Konstitution des N_2O_4 und N_2O_3 und die Additionsverbindungen von Nitro- und Nitrosokörpern an Zinn- und Titantetrachlorid;

von *Hans Reihlen* und *Andreas Hake.*

[Aus dem Chemischen Institut der Techn. Hochschule Karlsruhe.]

(Eingelaufen am 1. Dezember 1926.)

Für die Konstitution des Stickstofftetroxyds kommen im wesentlichen zwei Formeln in Betracht, die symmetrische (I) und die unsymmetrische (II)



H. Wieland[1]), der vor einigen Jahren sich mit diesen Problemen beschäftigt hat, hat sich bekanntlich für Formel (I) entschieden.

Seine Beweisführung läßt sich in zwei Teile gliedern. Er weist zunächst darauf hin, daß einige Reaktionen, vor allem die Bildung des farblosen N_2O_4 selbst aus dem NO_2 beim Abkühlen durchaus dem entsprechen, was man auch sonst beim Zusammentritt zweier Radikale zu einem symmetrischen Molekül beobachtet.

Neu und sehr wichtig war[2]), daß bei der Anlagerung von N_2O_4 an aliphatische Doppelbindungen Dinitrüre entstehen können. Diese Reaktionen sprechen also für Formel (I), lassen aber die Frage offen, ob N_2O_4 nicht ein tautomeres Gemisch beider Formen ist.

Zweitens zeigt Wieland[3]), daß Reaktionen, die scheinbar ganz eindeutig für die gegenteilige Auffassung sprechen, also dafür, daß das N_2O_4 das Nitronitrit ist, ganz anders verlaufen, als man zunächst annehmen möchte, und keine Rückschlüsse auf die Konstitution des N_2O_4 erlauben. Bei

[1]) B. **54**, 1776 (1921).
[2]) H. Wieland und E. Blümich, A. **424**, 75 (1921).
[3]) B. **54**, 1771 (1921).

Digitized by Google

der Diazotierung von Acetanilid und der Nitrosierung von Diphenylamin mit N_2O_4 in absolut ätherischer Lösung spielt nämlich der Äther eine entscheidende Rolle. Er wird in Äthylnitrat und Äthylnitrit aufgespalten, das dann seinerseits diazotierend, bzw. nitrosierend wirkt. Es tritt also eine Art Alkoholyse ein, die genau wie die Hydrolyse keine Schlüsse auf die Natur des N_2O_4 zuläßt. Letztere muß ja zu Salpeter- und salpetriger Säure, also zu ungleichen Produkten führen, gleichgültig, ob sie nach Formel (III) oder (IV) verläuft.

III $\begin{matrix} O_2N \\ H \end{matrix} \Big\} \begin{matrix} NO_2 \\ OH \end{matrix}$, IV $\begin{matrix} ONO \\ H \end{matrix} \Big\} \begin{matrix} NO_2 \\ OH \end{matrix}$.

Die Aufklärung dieses Reaktionsmechanismus hat für die Aufklärung der Konstitution des N_2O_4 nur negativen Wert. Sie zeigt, daß man auf diesem Wege dem Problem nicht näher kommen kann.

Allen bisherigen Untersuchungen ist gemeinsam, daß sie die Bausteine, bzw. Spaltstücke des N_2O_4-Moleküls benutzen, um seine Konstitution aufzuklären.

Im folgenden wird gezeigt, daß es möglich ist, das N_2O_4-Molekül als Ganzes zur Bildung von Anlagerungsverbindungen zu bringen, und es ist einleuchtend, daß derartige Körper sicherere Schlüsse auf die Bindungsverhältnisse im N_2O_4 zulassen, als die bisher besprochenen Reaktionen.

Man kennt schon lange Additionsverbindungen von aromatischen Nitrokörpern und organischen und anorganischen Nitrosoverbindungen mit Metallchloriden. Am besten bekannt sind wohl die mit Aluminiumchlorid, bzw. -bromid. Doch liegen hier die Verhältnisse weit komplizierter, als man beim oberflächlichen Studium der Literatur annehmen möchte, weil das Aluminium koordinativ vier- und sechswertig auftreten kann.

Es war aber zu erwarten, daß die Verhältnisse beim vierwertigen Zinn und Titan einfacher sein würden, weil ihre Tetrahalogenide durch Anlagerung stets in koordinativ sechswertige Verbindungen überzugehen trachten.[1])

[1]) Koordinativ achtwertig tritt das Zinn möglicherweise in den Ammoniakaten der Dialkylzinnhalogenide, z. B. $(CH_3)_2SnCl_4$, $4\,NH_3$ auf. P. Pfeiffer, Z. a. Ch. **133**, 91 (1924).

Digitized by Google

Experimentelles Material war hier allerdings bisher kaum bekannt, so daß für diese Untersuchungen größere Vorarbeiten notwendig waren.

Nitrobenzol, das mit Aluminiumhalogeniden schon lange bekannte Additionsverbindungen vom Typus $AlX_3 . O_2N . C_6H_5$ gibt, liefert, mit Zinn- und Titantetrachlorid in ungefähr molekularen Mengen gemischt, die gelben krystallinen Verbindungen (V) und (VI).

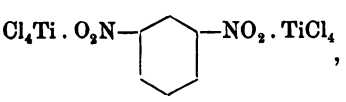
V $SnCl_4 . O_2N . C_6H_5$, VI $TiCl_4 . O_2N . C_6H_5$.

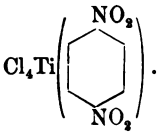
Ihr Schmelzpunkt liegt bei 11° bzw. 77,5°.

Für die Konstitution dieser Verbindungen kommen zwei prinzipiell verschiedene Möglichkeiten in Betracht: entweder wird das Metallchlorid von der Nitrogruppe oder vom Kohlenwasserstoffrest gebunden.

Ist die Nitrogruppe für die Bindung verantwortlich zu machen, wie dies Werner und später P. Pfeiffer[1]) für die Additionsverbindungen von Trinitrobenzol mit Phenolen und Aminen klargelegt haben, so würde ein Dinitrokörper wahrscheinlich zwei, und ein Trinitrokörper drei Moleküle Metallchlorid anlagern können.

Mit m-Dinitrobenzol, das in der Hitze in Titantetrachlorid gelöst oder in Tetrachlorkohlenstofflösung mit Titantetrachlorid versetzt wurde, konnten wir tatsächlich die Verbindung (VII) mit dem Schmelzp. 64° herstellen.

VII 

VIII 

Dagegen konnten wir an p-Dinitrobenzol nur ein Molekül Titantetrachlorid addieren, gemäß Formel (VIII).

o-Dinitrobenzol und s-Trinitrobenzol reagierten gar nicht mit Zinn- oder Titantetrachlorid, gaben auch keine Halochromieerscheinungen, die auf ein nicht faßbares Additionsprodukt hätten schließen lassen können. Auch Tetranitromethan und Trichlornitromethan bilden mit diesen Metall-

[1]) A. 412, 265 (1917).

Digitized by Google

chloriden keine Additionsverbindungen; es war hier aber wenigstens schwache Halochromie wahrzunehmen.

Das Verhalten des m-Dinitrobenzols sprach also für die Auffassung, daß die Nitrogruppen selbst die Nebenvalenzen äußern, während das Verhalten der vier letztgenannten Körper dagegen sprach.

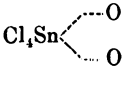
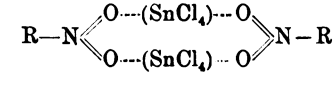
Wir fanden indessen, daß einfache aliphatische Nitrokörper wie Nitromethan und Nitroäthan mit Titantetrachlorid unter lebhafter Selbsterwärmung und Gelbfärbung glatt reagieren, wobei die Körper (IX) und (X) als gelbe, sublimierbare Krystalle beim Abkühlen ausfallen.

IX $TiCl_4 . O_2N . CH_3$, X $TiCl_4 . O_2N . C_2H_5$.

Die Körper schmelzen bei 48° bzw. 51°. Damit war bewiesen, daß die Nitrogruppe und nicht der Kohlenwasserstoffrest es ist, der die Bindung bewirkt. Die helle Farbe und der Umstand, daß selbst beim Sublimieren kein Chlorwasserstoff abgespalten wird, beweisen ferner, daß das Nitromethan bzw. -äthan hier nicht in der Aciform, sondern als wahre Nitrokörper reagiert haben.

Zur Molekulargewichtsbestimmung dieser Körper haben wir nur wenige Versuche unternommen. Wir haben sie abgebrochen, weil uns Herr Professor Hieber mitteilte, daß er sich in Fortsetzung seiner Arbeiten[1]) mit diesen keineswegs einfachen Versuchen beschäftige. Wir bemerken nur kurz, daß es nicht ausgeschlossen ist, daß die Körper bimolekular sind. Denn nach Messungen von Kahlenberg und Lincoln[2]) gibt das Zinntetrachlorid in Nitrobenzol als Lösungsmittel Gefrierpunktserniedrigungen, die wenigstens in stark verdünnten Lösungen auf eine Assoziation von zwei Molekülen Zinntetrachlorid, oder richtiger, zwei Molekülen des Additionsproduktes (V) schließen lassen.

Rein sterisch betrachtet, sind beide Formen (XI) und (XII) denkbar.

XI  XII 

Der Viererring in Formel (XI) entspricht den Carbonato- und Sulfitoverbindungen vom Typus

---

[1]) A. **439**, 97 (1924) und A. **444**, 249 (1925).

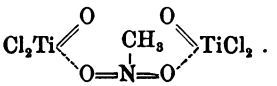
[2]) Journ. phys. Chem. **3**, 12 (1899).

Digitized by Google

während die Möglichkeit sehr vielgliedriger Ringe wie in (XII) von Hieber[3]) an vielen Beispielen bewiesen ist.

Für die hier in Rede stehenden Fragen ist das Molekulargewicht dieser Verbindungen jedoch bedeutungslos.

Bei Lösungsversuchen des Nitromethan-titantetrachlorids (IX) in verschiedenen Lösungsmitteln zwecks Molekulargewichtsbestimmung zeigte sich, daß es sich zum Teil zersetzt unter Abscheidung eines weißen Niederschlags, den wir zunächst für Titandioxyd hielten. Als wir aber fanden, daß die Zersetzung auch dann eintritt, wenn man den Körper (IX) in einem mit geschmolzenen Chlorcalcium besonders sorgfältig getrockneten und durch viermaliges fraktioniertes Ausfrieren weiter gereinigten Nitromethan löst, entschlossen wir uns zu einer näheren Untersuchung des Niederschlages. Seine Totalanalyse ergab die Zusammensetzung: $Ti_2Cl_4CH_3O_4N$. Das bedeutet zunächst, daß die Hälfte des im Titantetrachlorid ursprünglich vorhandenen Chlors hauptvalenzlich durch andere Reste ersetzt worden war. Um ein Gemisch von Nitromethan–Titantetrachlorid mit Titandioxyd kann es sich nicht handeln, weil der Körper an der Luft kaum raucht, und wir fassen den Körper deshalb als Bis (dichloro-oxo-titan)-nitromethan (XIII) auf.

XIII 

Offenbar ist auch dieses so sorgfältig gereinigte Nitromethan nicht völlig wasserfrei gewesen.

Würde das Wasser erst indirekt durch das Titantetrachlorid aus dem Nitromethan abgespalten, so wäre es unverständlich, warum beim Zusammenbringen der beiden Stoffe sofort eine kleine Menge des in Frage stehenden Körpers ausfällt, die Nachbildung weiterer Mengen aber nur sehr

[1]) Werner, A. 386, 72 (1912).
[2]) F. E. Duff, Journ. Chem. Soc. London 121, 450 (1922).
[3]) A. 439, 97 (1924).

Digitized by Google

langsam vor sich geht. Eine solche Wasserabspaltung aus Nitromethan findet also zwar statt, aber sie verläuft sehr langsam.

Leitet man in die Suspension des Körpers (XIII) in Nitromethan trocknen Chlorwasserstoff ein, so geht die Verbindung in Lösung; pumpt man den Chlorwasserstoff im Vakuum wieder ab, so scheidet sich der ursprüngliche Körper von neuem aus. Es ist dies so zu erklären, daß hier die Sauerstoffatome des Körpers (XIII) mit dem Chlorwasserstoff reversibel reagieren nach der Gleichung:

XIV $$Ti_2Cl_4O_2.NO_2CH_3 + xHCl = [4H_2O.(x-4)HCl] + TiCl_4 + TiCl_4NO_2CH_3.$$

Dafür spricht auch, daß zwar das Verhältnis Ti : C : H : N innerhalb der Fehlergrenzen wie 2 : 1 : 3 : 1 gefunden wurde, während die Werte für Chlor immer etwas zu hoch waren, z. B.: ber. 42,85 Proc. Cl, gef. 44,31 Proc. und 44,60 Proc. Cl.

Unsere Substanz ist also der Körper (XIII), verunreinigt durch eine kleine Menge Nitromethan–Titantetrachlorid.

Wir haben gezeigt, daß eine Nitrogruppe ein Molekül Zinn- bzw. Titantetrachlorid zu binden vermag. Eine Nitrogruppe besetzt hier also zwei Koordinationsstellen.[1])

Ganz anders verhält sich nun die Nitrosogruppe. Über die Anlagerung von Stickoxyd[2]) und Kohlenoxyd an Zinntetrachlorid existieren alte, sich widersprechende Angaben. Wir haben diese Versuche mit großer Sorgfalt nachgeprüft — denn sie sind für unsere spätere Beweisführung wichtig — und gefunden, daß auch bei tiefer Temperatur (−25° bis −30°) keine Anlagerung dieser Gase an Zinn- bzw. Titantetrachlorid stattfindet. Auch N_2O wird nicht angelagert.

Dagegen haben wir drei einfache Nitrosoverbindungen mit Zinn- bzw. Titantetrachlorid darstellen können, die alle die Zusammensetzung (XV)

XV $MeCl_4.2ONR$ XVI $Cl_4Sn.2ONC_6H_5$

haben. Das Nitrosobenzol bildet in Tetrachlorkohlenstoff

[1]) Im Aluminiumchlorid–Nitrobenzol besetzt sie wahrscheinlich nur eine Koordinationsstelle.

[2]) Kuhlmann, A. **39**, 319 (1841).

Digitized by Google

als Lösungsmittel mit Zinntetrachlorid die gelbe amorphe Verbindung (XVI).

Die entsprechende Titanverbindung konnten wir nicht in reinem Zustand isolieren, da sie sich sofort weiter umsetzt. (Näheres im Versuchsteil.)

Das Nitrosylchlorid reagiert mit Zinn- und Titantetrachlorid unter Bildung der schon lange bekannten Verbindungen[1])

XVII $SnCl_4.2ONCl$ und XVIII $TiCl_4.2ONCl$.

Die Nebenvalenzen, die das Nitrosylchlorid an das Zinn- bzw. Titantetrachlorid binden, gehen zweifellos vom Sauerstoff aus. Es ist dies an sich schon zu erwarten, weil der Sauerstoff stärker negativ als der Stickstoff und das Chlor, und höher geladen als das letztere ist. Unmittelbar bewiesen wird es dadurch, daß bei der Einwirkung von Di-nitrosylchlorid–Zinntetrachlorid (XVII) auf Quecksilber-diphenyl Nitrosobenzol[2]) und nicht etwa Chlorbenzol entsteht.

Die Neigung zur Bildung des Di-Nitrosylchlorid–Zinn- bzw. Titantetrachlorids ist sehr groß. Es entsteht erstens direkt bei der Einwirkung von Nitrosylchlorid auf die beiden Metallchloride; zweitens, wenn man N_2O_4 in Zinn- oder Titantetrachlorid einleitet und das dabei entstehende feste Produkt erhitzt. Die Verbindungen (XVII) und (XVIII) sublimieren dabei weg. Auf diese Reaktion kommen wir weiter unten noch zurück. Es entsteht ferner, wenn man Tetranitromethan oder Trichlornitromethan mit Titantetrachlorid erhitzt, obwohl die beiden Verbindungen, wie schon erwähnt, mit Titantetrachlorid keine faßbaren Additionsprodukte geben. Den sehr eigentümlichen Reaktionsmechanismus bei der Einwirkung von Titantetrachlorid auf Tetranitromethan konnten wir quantitativ verfolgen und so aufklären. Er verläuft zu 80 Proc. nach der Gleichung:

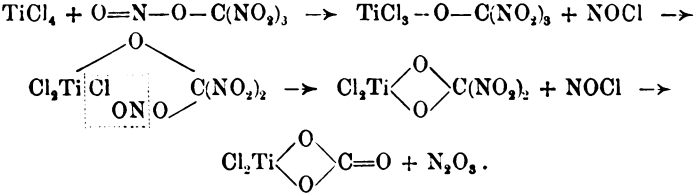
XIX $2TiCl_4 + C(NO_2)_4 = TiCl_2.CO_3 + TiCl_4(ONCl)_2 + N_2O_3$.

Die Bildung des Di-chloro-carbonato-titans (XIX) kann wohl kaum anders erklärt werden als durch die Annahme,

[1]) Weber, Pogg. 118, 476 (1863).
[2]) A. Baeyer, B. 7, 1638 (1874).

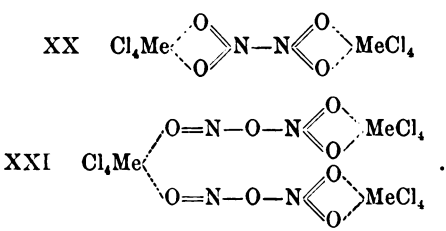
Digitized by Google

daß die Nitrogruppen im Tetranitromethan sich nacheinander in Nitritogruppen umlagern können, wie dies wenigstens für eine Nitrogruppe wegen der leichten Bildung von Nitroform aus Tetranitromethan und Kalilauge schon lange angenommen wird.[1]) Neuerdings hat auch die röntgenspektrographische Untersuchung von Mark[2]) gezeigt, daß nur 3 NO_2-Gruppen gleichwertig und von der vierten verschieden sind. Die Reaktion verläuft also in folgenden Stufen:



Aus der Analogie der eben beschriebenen Additionsverbindungen vom Typus $MeCl_4(O—N—R)_2$ ist zu ersehen, daß 2 Nitrosogruppen jeweils von 1 Molekül Zinn- bzw. Titantetrachlorid gebunden werden. Die Nitrosogruppe vermag also nur eine Nebenvalenz abzusättigen, während die NO_2-Gruppe, wie wir oben gezeigt haben, 2 Nebenvalenzen äußern kann.

Die mit Stickstofftetroxyd zu erwartenden Additionsverbindungen sind also, wenn das N_2O_4 symmetrisch (I) gebaut ist, gemäß Formel (XX) konstituiert, gemäß Formel (XXI), wenn es das Nitronitrit ist.



Läßt man bei 0° unter peinlichstem Ausschluß von Feuchtigkeit eine sehr verdünnte Lösung von Stickstoff-

[1]) Hantzsch, B. 32, 628 (1899).

[2]) Noch nicht veröffentlicht.

Digitized by Google

tetroxyd in Schwefelkohlenstoff auf einen großen Überschuß von Zinntetrachlorid einwirken, so erhält man einen braunen flockigen Niederschlag, der, getrocknet, mißfarbig grau wird, und in und außerhalb der Mutterlauge ziemlich beständig ist. Der Körper hat die Zusammensetzung $3SnCl_4 . 2N_2O_4$, ist also das Additionsprodukt von Zinntetrachlorid an Nitronitrit (XXI).

Läßt man bei gewöhnlicher Temperatur N_2O_4 auf Zinntetrachlorid einwirken, so findet eine äußerst heftige Reaktion unter Bildung eines gelblichweißen Niederschlags statt. Für diesen wurde von Thomas[1]) die Zusammensetzung

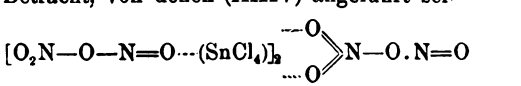
$$SnOCl_2 . 3SnCl_4 . N_2O_5$$

gefunden. Wir halten diesen Körper für ein Zersetzungsprodukt einer Additionsverbindung, die wir erhielten, wenn wir auf festes Zinntetrachlorid bei -60^0 überschüssiges, stark vorgekühltes N_2O_4 einwirken ließen. Bei vorsichtigem Erwärmen auf -20^0 findet eine verhältnismäßig gelinde Reaktion statt, wobei der gelblichweiße Körper (XXII) entsteht.

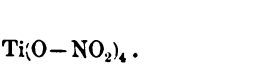
XXII $2SnCl_4 . 3N_2O_4$ XXIII $2TiCl_4 . 3N_2O_4$.

Auch dieser Körper ist verhältnismäßig beständig, er gibt im Vakuum bei Zimmertemperatur nur sehr langsam NO_2 ab. Dagegen ist der analoge Titankörper (XXIII) nur bei sehr schnellen Arbeiten isolierbar.

Für diese Verbindungen kommen verschiedene Strukturformeln in Betracht, von denen (XXIV) angeführt sei



XXIV



XXV

Soviel ist jedenfalls klar, je ärmer an Zinn die Additionsprodukte von N_2O_4 sind, desto mehr —O—N=O und desto weniger Nitrogruppen sind an ihrem Aufbau beteiligt, denn jede Nitrogruppe bindet ein ganzes, jede Nitritogruppe $^1/_2$ Molekül Zinn- bzw. Titantetrachlorid. Also beweist auch diese, in den Einzelheiten ihrer Konstitution

[1]) C. r. 122, 32 (1896).

Digitized by Google

nicht aufgeklärte Verbindung, daß das N_2O_4 Nitritogruppen enthält, die, solange die Menge des vorhandenen Metallchlorids nicht ausreicht, um alle Nebenvalenzkräfte des N_2O_4 abzusättigen, vor den NO_2-Gruppen angelagert werden.

Bleibt die Titanverbindung $2\,TiCl_4.3\,N_2O_4$ mit einem Überschuß von N_2O_4 in Berührung, so zerfällt sie sehr leicht in Nitrosylchlorid und das bisher unbekannte Titantetranitrat (XXV).

Dieser höchst merkwürdige Körper stellt ein blaßgelbes, seidig glänzendes Pulver von entschieden krystallinem Habitus dar. Bei erhöhter Temperatur zerfällt er selbstverständlich in Titandioxyd, Sauerstoff und NO_2. Im eingeschmolzenen Rohr bei Zimmertemperatur dagegen ist er unerwartet beständig. Zwei eingeschmolzene Präparate erwiesen sich noch nach 1 Jahr als nahezu unzersetzt.

Das Tetranitrat löst sich unter heftiger Reaktion in Wasser, wobei merkwürdigerweise etwas Stickoxyde entwickelt werden, ohne daß dabei Titandioxyd abgeschieden wird.

Letzteres beweist, daß der Körper (XXIV) nicht etwa eine Additionsverbindung von N_2O_5 an Titandioxyd ist, sondern eine wirkliche Nitratoverbindung darstellt. Die geringe Entwicklung von Stickoxyden glauben wir auf eine Nebenreaktion zurückführen zu können, die durch den nie ganz zu entfernenden Chlorgehalt der Verbindung (mindestens 0,92 Proc.) bewirkt wird.

Die Bildung des Körpers ist am leichtesten unter Annahme der Nitronitritformel für das N_2O_4 nach (XXVI) zu erklären.

XXVI $\begin{matrix} 4\,O{=}N \\ Cl_4 \end{matrix}\!\!\diagdown\!\!\diagup\!\!\begin{matrix} ONO_2 \\ Ti \end{matrix}$ XXVII $\begin{matrix} 4\,O_2N \\ Ti \end{matrix}\!\!\diagdown\!\!\diagup\!\!\begin{matrix} NO_2 \\ Cl_4 \end{matrix}$.

Doch ist auch eine symmetrische Aufspaltung nach (XXVII) denkbar, die zunächst zu den hypothetischen Spaltstücken Tetranitrotitan und NO_2Cl führen würde. Das Nitrochlorid könnte dann das Nitrotitan zum Nitratotitan oxydieren und selbst in Nitrosylchlorid übergehen. Wenn wir auch diese Reaktion nicht gerade für wahrscheinlich halten, so sind wir uns doch klar darüber, daß die Aufspaltung nach (XXVI), deren Verlauf auf dem Papier so eindeutig erscheint, nicht streng beweisbar ist.

Die entsprechende Zinnverbindung zerfällt ohne Über-

Digitized by Google

schuß des N_2O_4 erst beim Erhitzen analog (XXVI), nur daß, da in diesem Fall Zinntetrachlorid im Überschuß vorhanden ist, das NOCl nicht als solches, sondern in Form seines Zinntetrachlorid-Additionsproduktes in Freiheit gesetzt wird, und daß das zunächst gebildete Tetranitratozinn durch das Erhitzen in Zinndioxyd und Stickoxyde aufgespalten wird, wie dies Weber (a. a. O.) schon beobachtet hat.

Wir haben sehr viele Versuche angestellt, um N_2O_5 an Zinn- und Titantetrachlorid und Zinntetrabromid anzulagern. Sie waren erfolglos. Auch unter den mildesten Bedingungen wird das N_2O_5 von den Metallhalogeniden gesprengt, und es entstehen halogenärmere Körper, die wohl Gemische der Anlagerungsverbindungen mit Zinn- bzw. Titanhalogeno-nitratoverbindungen und Zinn- und Titandioxyd darstellen. Ihre Zusammensetzung wechselt je nach Einwirkungsdauer und Konzentrationsverhältnissen so stark, daß wir auf eine Wiedergabe unserer Analysen verzichten.

Auch die Versuche, N_2O_3 an Zinntetrachlorid anzulagern, gelangen nicht vollständig, weil die entstehenden Körper in viel höherem Maß als die entsprechenden N_2O_4-Verbindungen zersetzlich sind. Immerhin machten wir wenigstens eine Beobachtung von erheblichem Interesse.

Läßt man bei etwa $-40°$ Lösungen von N_2O_3 und Zinntetrachlorid in Tetrachlorkohlenstoff aufeinander einwirken, so entfärbt sich die blaue Lösung augenblicklich, und es entsteht ein gelbstichiger, nahezu farbloser Niederschlag, ohne daß eine Gasentwicklung eintritt. Dieser Niederschlag läßt sich jedoch unzersetzt nicht zur Analyse bringen, selbst wenn man den Tetrachlorkohlenstoff durch das viel leichter flüchtige Chloräthyl ersetzt und alle Operationen, von der Fällung bis zur Wägung, in 4 Minuten ausführt.[1]) Der so erhaltene Körper enthält Zinn und Chlor noch genau im Verhältnis 1:4. Das beweist, daß eine gegenseitige Aufspaltung des Metallchlorids und N_2O_3 unter Bildung von Nitrosylchlorid in dieser kurzen Zeit nicht eingetreten ist. Dagegen enthält der Körper laut Analyse nicht N_2O_3, sondern im wesentlichen N_2O_4 bzw. NO_2, und es ist auch

[1]) Da selbstverständlich unter Sauerstoffausschluß gearbeitet werden muß, erscheint ein noch schnelleres Arbeiten nur unter Einsatz ganz großer experimenteller Hilfsmittel möglich.

Digitized by Google

leicht, in der farblosen Gasatmosphäre über dem Körper unmittelbar nach dem Trocknen Stickoxyd nachzuweisen. Ein Additionsprodukt von N_2O_3 an Zinntetrachlorid existiert also und ist farblos, es zerfällt aber mit größter Leichtigkeit in Stickoxyd und ein Additionsprodukt von NO_2 an Zinntetrachlorid.

Das Interessanteste an dieser Erscheinung ist entschieden, daß das Additionsprodukt des blauen N_2O_3 an Zinntetrachlorid selbst bei -40^0 farblos ist. Daraus geht mit Sicherheit hervor, daß auch das N_2O_3 in mindestens zwei tautomeren Formen existiert. Für die blaue Form kommt (vgl. Wieland, a. a. O.) wohl nur die Formel (XXVII) in Betracht,

XXVII $O{=}N{-}NO_2$ XXVIII $O{=}N{-}O{-}N{=}O$

während der farblosen Form neben der symmetrischen Formel (XXVIII) auch Polymerisationsprodukte von (XXVII) zugrunde gelegt werden können.

Zusammenfassend können wir sagen: Die Additionsprodukte organischer Nitroverbindungen mit Metallchloriden kommen durch die Nebenvalenzen der Nitrogruppe zustande. Das N_2O_4 verhält sich gegen Zinntetrachlorid als Nitronitrit, nicht als die symmetrische Dinitroverbindung. Auch das N_2O_3 tritt mit Zinntetrachlorid nicht in der gewöhnlichen blauen, sondern in einer andern farblosen Form zu einer Additionsverbindung zusammen.

Versuchsteil.

Apparatur und Analyse.

Wegen der außerordentlichen Empfindlichkeit des Zinn- und Titantetrachlorids und der Stickoxyde gegen Feuchtigkeit mußte bei der Darstellung ihrer Additionsverbindungen nicht nur die zum Waschen nötigen Lösungsmittel und die zu ihrer Trocknung gebrauchte Luft absolut trocken sein, sondern es mußte auch die Feuchtigkeit, welche die Glaswandungen der Geräte absorbieren, entfernt werden. Unsere Apparatur zur Filtration und Trocknung besteht aus einer verlängerten Jenenser Glasnutsche, deren obere Öffnung durch einen Gummistopfen mit einem etwa 1 m langen Phosphorpentoxydrohr verbunden ist. Die Nutsche wird mit einem Kork auf eine Saugflasche gesetzt, an welche

Digitized by Google

sich mehrere Gaswaschflaschen mit Natronlauge zur Absorption der sonst die Wasserstrahlpumpen verstopfenden Zinn- bzw. Titantetrachloriddämpfe anschließen. Bei besonders empfindlichen Substanzen vereinigten wir Darstellungskolben und Nutsche so, daß durch einfaches Drehen der Apparatur der zu filtrierende Körper in die Nutsche fließen konnte.

Zur Analyse wurde die Substanz mit Wasser zersetzt. Das Zinn wurde als Sulfid gefällt oder aus der mit Ammoniak neutralisierten Lösung mit Ammonnitrat ausgesalzen und als Zinndioxyd gewogen. Das Titan wurde mit Ammoniak gefällt und als Titandioxyd bestimmt. Das Chlor bestimmten wir gewichtsanalytisch, wenn der Farbumschlag bei der Volhard-Titration durch die Gegenwart der Nitrokörper schlecht zu sehen war. Der Nitrat- und Nitritstickstoff wurde mit Dewardascher Legierung zu Ammoniak reduziert und titriert.

Nitrobenzol–Zinntetrachlorid und Nitrobenzol–Titantetrachlorid (V und VI).

5 ccm Nitrobenzol (durch Vakuumdestillation und mehrfaches Ausfrieren gereinigt) werden mit 4 ccm Zinn- bzw. Titantetrachlorid (entsprechend einem kleinen Überschuß) versetzt. Die Zinnverbindung scheidet sich beim Abkühlen auf + 7° in nahezu farblosen Krystallnadeln aus. Die Titanverbindung entsteht unter lebhafter Selbsterwärmung und Gelbfärbung als gelbe Krystallmasse. Nach dem Abkühlen werden die Körper mit metallchloridhaltigem Tetrachlorkohlenstoff gewaschen und getrocknet, wobei bei der Zinnverbindung mit einem Kühlmantel von + 7° gearbeitet wurde. Beide Substanzen rauchen stark an der Luft und lösen sich unter Zischen in Wasser, während Nitrobenzol abgeschieden wird. Schmelzp. 11° und 77,5°.

1,1508 g Subst.: 0,4532 g SnO_2, 119,84 ccm $^n/_{10}$-$AgNO_3$.

$C_6H_5O_2NCl_4Sn$ (383,6)	Ber. Sn 30,94	Cl 36,98
	Gef. „ 31,01	„ 36,93.

0,3022 g Subst.: 0,0775 g TiO_2, 38,56 ccm $^n/_{10}$-$AgNO_3$.

$C_6H_5O_2NCl_4Ti$ (313,0)	Ber. Ti 15,37	Cl 45,32
	Gef. „ 15,40	„ 45,25.

m-Dinitrobenzol–di-Titantetrachlorid (VII).

2,0 g m-Dinitrobenzol werden unter Erwärmen in 20 ccm Tetrachlorkohlenstoff gelöst und 5 ccm Titantetrachlorid

Digitized by Google

hinzugefügt. Es scheiden sich beim Abkühlen blaßgelbe Flocken ab, die nach zwei Tagen in gelbe Krystalle übergehen. Diese rauchen an der Luft und zersetzen sich mit Wasser unter Rückbildung von m-Dinitrobenzol. Schmelzpunkt 64°.

0,4440 g Subst.: 0,1300 g TiO_2, 0,9281 g AgCl.

$C_6H_4O_4N_2Cl_8Ti_2$ (547,9)	Ber. Ti 17,56	Cl 51,76
	Gef. „ 17,58	„ 51,59.

p-Dinitrobenzol–Titantetrachlorid (VIII).

2,0 g p-Dinitrobenzol werden heiß in 20 ccm Tetrachlorkohlenstoff gelöst und mit 5 ccm Titantetrachlorid versetzt. Über Nacht krystallisieren dunkelgelbe Krystalle aus, die an der Luft rauchen und sich mit Wasser unter Ausscheidung von p-Dinitrobenzol zersetzen. Nicht unzersetzt schmelzbar.

0,4318 g Subst.: 0,0960 g TiO_2, 48,20 ccm $^n/_{10}$-$AgNO_3$.

$C_6H_4O_4N_2Cl_4Ti$ (358,0)	Ber. Ti 13,44	Cl 39,63
	Gef. „ 13,36	„ 39,58.

Nitromethan–Titantetrachlorid (IX).

8 ccm Titantetrachlorid werden mit 14 ccm Tetrachlorkohlenstoff verdünnt und 4 ccm Nitromethan hinzugefügt. Die Lösung wird gelb, und unter Selbsterwärmung scheiden sich nach einiger Zeit gelbe Krystalle aus. Diese werden mit Tetrachlorkohlenstoff gewaschen und daraus zweimal umkrystallisiert. Getrocknet, entstand ein hellgelbes Krystallpulver, das leicht in größere Krystalle übergeht. Im geschlossenen evakuierten Rohre sublimiert der Körper unzersetzt, wobei er sich in großen, prachtvoll gelben, sehr stark lichtbrechenden Krystallen in den kälteren Teilen des Rohres ansammelt. Die Substanz raucht stark an der Luft und löst sich in Wasser unter Zischen. Schmelzp. 48°.

0,1578 g Subst.: 0,0506 g TiO_2, 0,3603 g AgCl.

$CH_3O_2NCl_4Ti$ (251,0)	Ber. Ti 19,16	Cl 56,50
	Gef. „ 19,26	„ 56,49.

Digitized by Google

Nitroäthan–Titantetrachlorid (X).

Mischt man molekulare Mengen von Titantetrachlorid und Nitroäthan, so entsteht unter lebhafter Selbsterwärmung eine feste Krystallmasse, die sich nur schwer aus den Gefäßen herausbekommen läßt. Man verwendet deshalb ein Lösungsmittel, wozu man am besten überschüssiges Titantetrachlorid benutzt. 3 ccm Nitroäthan werden mit einem Überschuß von Titantetrachlorid (6 ccm) versetzt. Unter Selbsterwärmung und Gelbfärbung tritt die Reaktion sofort ein, und bald krystallisieren gelbe Krystalle aus. Diese werden abfiltriert und getrocknet. Sie rauchen stark an der Luft und lassen sich, wie die entsprechende Nitromethanverbindung, im Vakuum zu gelben, stark lichtbrechenden Krystallen sublimieren. An der Wasserstrahlpumpe zerfällt der Körper allmählich in seine Komponenten. Schmelzp. 51°.

0,5431 g Subst.: 0,1668 g TiO_2, 1,1734 g AgCl.

$C_2H_5O_2NCl_4Ti$ (265,0)	Ber. Ti 18,15	Cl 53,52
	Gef. „ 18,44	„ 53,46.

Nitromethan-dimonooxo-dichloro-titan (XIII).

Das Nitromethan–Titantetrachlorid ist in Nitromethan löslich, jedoch fällt bei Zusatz von sehr viel Nitromethan sofort eine kleine Menge eines äußerst feinen gelblichen Niederschlages aus, der sich langsam vermehrt. Nach sechs Tagen wurde er abfiltriert und getrocknet. Er raucht nur schwach an der Luft und löst sich klar in Wasser.

0,1518 g Subst: 0,0735 g TiO_2, 0,2718 g AgCl. — 0,2064 g Subst.: 6,49 ccm $^n/_{10}$-HCl. — 42,31 mg Subst.: 5,89 mg CO_2, 4,45 mg H_2O.

$Ti_2Cl_4CH_3O_4N$ (331,1)	Ber. Ti 29,07	Cl 42,85	N 4,23	C 3,62	H 0,91
	Gef. „ 29,09	„ 44,81	„ 4,40	„ 3,80	„ 1,18.

Di-nitrosobenzol–Zinntetrachlorid (XVI).

Nitrosobenzol und Zinntetrachlorid geben unabhängig von der Konzentration den gleichen gelben amorphen Niederschlag. 1,0 g Nitrosobenzol wird in 50 ccm Tetrachlorkohlenstoff gelöst und 12,0 g $SnCl_4$, in 50 ccm Tetrachlorkohlenstoff gelöst, hinzugefügt. Der sofort ausfallende

Digitized by Google

Niederschlag wird abfiltriert und mit Tetrachlorkohlenstoff gewaschen.

0,5881 g Subst.: 0,1846 g SnO_2, 0,7021 g AgCl.

$C_{12}H_{10}O_2N_2SnCl_4$ (474,6)	Ber. Sn 25,01	Cl 29,88
	Gef. „ 24,72	„ 29,53.

Nitrosobenzol–Titantetrachlorid.

Das Nitrosobenzol wird in Tetrachlorkohlenstoff gelöst. Fügt man wenig Titantetrachlorid, das mit Tetrachlorkohlenstoff verdünnt ist, hinzu, so fällt ein gelber, amorpher Niederschlag aus. Titantetrachlorid im Überschuß erzeugt einen leuchtend roten amorphen Niederschlag. Die Niederschläge werden abfiltriert, mit Tetrachlorkohlenstoff gewaschen und getrocknet. Da das Verhältnis Ti : Cl wie 1,00 : 3,23 und 1,00 : 3,56 gefunden wurde, enthalten offenbar beide Körper etwas Titandioxyd.

Gelber Körper:

0,2130 g Subst.: 0,0513 g TiO_2, 0,2966 g AgCl.

Gef. Ti 14,46 Cl 34,44 (Ti : Cl = 1,00 : 3,23).

Roter Körper:

0,2604 g Subst.: 0,0496 g TiO_2, 0,3360 g AgCl.

Gef. Ti 11,44 Cl 31,92 (Ti : Cl = 1,00 : 3,56).

Di-nitrosylchlorid–Titantetrachlorid (XVIII) *und Dichlorocarbonato–Titan* (XIX).

Das Tetranitromethan reagiert mit Titantetrachlorid nur unter Bildung einer geringen Trübung und Gelbfärbung. Nach etwa sechs Stunden entstehen an der Gefäßwandung oberhalb der Flüssigkeit gelbe, stark lichtbrechende Krystalle. Gleichzeitig entsteht im Gefäß ein Überdruck, da Stickoxyde frei werden. Das Tetranitromethan wird also durch das Titantetrachlorid zerstört. Da Erhitzen die Reaktion beschleunigt, läßt man die Reaktion in folgender Apparatur vor sich gehen:

Ein 50 ccm-Rundkolben, in welchem sich 10 ccm Tetranitromethan und 10 ccm Titantetrachlorid befinden, wird durch einen Schliff mit einem 15 mm weiten und 50 cm langen Rohr verbunden. Von hier führt ein angeschliffenes Ableitungsrohr die Stickoxyde zur Absorption in Natronlauge. Um eine Diffusion von Wasserdämpfen vom Absorptions- in

Digitized by Google

das Reaktionsgefäß zu vermeiden, werden die Stickoxyde durch ein kurzes Phosphorpentoxydrohr geleitet. Meistens fand der Versuch durch eine ziemlich heftige Explosion ein vorzeitiges Ende, doch gelang in einigen Fällen die quantitative Durchführung. Nach mehrstündigem Kochen scheiden sich im Ansatzrohr gelbe, prachtvoll irisierende Krystalle von Dinitrosylchlorid–Titantetrachlorid ab, die an der Luft stark rauchen.

0,4107 g Subst.: 0,1049 g TiO_2, 1,1009 g AgCl. — 0,4740 g Subst.: 29,64 ccm $^n/_{10}$-H_2SO_4.

$TiCl_6N_2O_2$ (320,9)	Ber. Ti 14,99	Cl 66,30	N 8,73
	Gef. „ 15,33	„ 66,33	„ 8,76.

Nach 6 stündigem Kochen waren 4,60 g Dinitrosylchlorid–Titantetrachlorid sublimiert. Die hierbei in Natronlauge aufgefangenen Stickoxyde wurden zu Ammoniak reduziert und titriert. Es waren 1,63 g N_2O_3 frei geworden. Das entspricht einem Verhältnis von 4,00 g $TiCl_4(NOCl)_2$: 5,96 g N_2O_3.

Der im Kolben entstehende weißliche Niederschlag erwies sich als Dichloro-carbonato-titan. Daraus ergibt sich die Reaktionsgleichung:

$$8\,TiCl_4 + 4\,C(NO_2)_4 = 4\,TiCl_4(NOCl)_2 + 4\,N_2O_3 + 4\,TiCl_2CO_3$$

und

$$C(NO_2)_4 = CO_2 + 2\,N_2O_3$$

$$8\,TiCl_4 + 5\,C(NO_2)_4 = 4\,TiCl_4(NOCl)_2 + 4\,TiCl_2CO_3 + 6\,N_2O_3 + CO_2.$$

Der im Reaktionsgefäß befindliche Niederschlag wurde abfiltriert und getrocknet. Durch das lange Kochen und da es nicht möglich ist, das empfindliche Tetranitromethan ohne Zersetzung absolut wasserfrei zu bekommen, erklärt es sich, daß der Körper etwas Titandioxyd enthält. Beim Lösen des Körpers in Wasser entwickelt sich etwas Kohlensäure, die qualitativ nachgewiesen wurde.

0,0907 g Subst.: 0,0428 g TiO_2. — 0,3449 g Subst.: 0,5328 g AgCl.

$TiCl_2CO_3$ (179,0)	Ber. Ti 26,87	Cl 39,62
	Gef. „ 28,33	„ 38,21.

Das Chlorpikrin reagiert mit Titantetrachlorid nicht. Erst bei längerem Stehen scheiden sich an den Gefäßwandungen, analog den entsprechenden Versuchen beim Tetranitromethan, oktaedrische, gelbe, stark lichtbrechende Krystalle ab, die sich als Dinitrosylchlorid–Titantetrachlorid erwiesen.

Digitized by Google

0,2628 g Subst.: 0,0668 g TiO_2, 0,7046 g AgCl. — 0,3785 g Subst.: 23,75 ccm $^n/_{10}$-H_2SO_4.

$TiCl_6N_2O_2$ (320,9)	Ber. Ti 14,99	Cl 66,30	N 8,73
	Gef. „ 15,26	„ 66,34	„ 8,79.

Bis-Stickstofftetroxyd-tri-Zinntetrachlorid (XXI).

Läßt man Stickstoffdioxyd auf überschüssiges Zinntetrachlorid einwirken, so erhält man, je nach den Bedingungen, gelbe bis braune Additionsprodukte von wechselnder Zusammensetzung. Einen einheitlich aussehenden, braunen Körper erhielten wir unter folgenden Bedingungen:

Ein 500 ccm-Kolben wurde mit einem dreifach durchbohrten Gummistopfen verschlossen. Durch die Bohrungen führte 1 Tropftrichter, ein Gasableitungsrohr und eine mit Quecksilber abgedichtete Rührvorrichtung. In dem sorgfältig getrockneten Kolben befanden sich 200 ccm Zinntetrachlorid. Unter schnellstem Rühren ließen wir während 1 Stunde eine Lösung von 3 ccm Stickstofftetroxyd in 100 ccm Schwefelkohlenstoff bei 0° zufließen. Es scheidet sich ein schokoladenbrauner, flockiger Niederschlag aus, der, abfiltriert und getrocknet, hellbraun wird, an der Luft raucht und sich beim Erwärmen zersetzt.

0,4032 g Subst.: 0,1880 g SnO_2. — 0,1613 g Subst.: 20,19 ccm $^n/_{10}$-$AgNO_3$. — 0,4811 g Subst.: 19,46 ccm $^n/_{10}$-HCl.

$Sn_3Cl_{12}N_4O_8$ (965,6)	Ber. Sn 36,87	Cl 44,07	N 5,80
	Gef. „ 36,73	„ 44,38	„ 5,72.

Tri-Stickstofftetroxyd-bis-Zinntetrachlorid (XXII).

Bei gewöhnlicher Temperatur reagiert das Stickstofftetroxyd mit Zinntetrachlorid außerordentlich heftig unter Bildung eines gelben Reaktionsproduktes von wechselnder Zusammensetzung. Zur Reaktionsmilderung wurde in einem Aceton–Kohlensäurekältebad bei etwa −60° zu festem Zinntetrachlorid festes überschüssiges Stickstoffdioxyd hinzugefügt. Bei langsamem Erwärmen in einer Eis–Kochsalz-Kältemischung tritt eine gemäßigte Reaktion ein, wobei man das unzersetzte Reaktionsprodukt erhält.

Sobald alles N_2O_4 verflüssigt war, wurde an der Wasserstrahlpumpe schnell bis auf 12 mm Hg abgepumpt. Hierbei

Digitized by Google

stand das Reaktionsgefäß in einem Wasserbad von +20°, um ein Gefrieren des Stickstoffdioxyds beim Verdampfen zu vermeiden. Es bleibt ein gelbes amorphes Produkt zurück, das eine bemerkbare Stickoxydtension hat und an der Luft raucht. Beim Zersetzen mit Wasser entweichen Stickoxyde.

0,5973 g Subst.: 0,2270 g SnO_2. — 0,3876 g Subst.: 38,86 ccm $^n/_{10}$-$AgNO_3$. — 0,2626 g Subst.: 19.34 ccm $^n/_{10}$-HCl.

$Sn_2Cl_6N_6O_{12}$ (797,1)	Ber. Sn 29,78	Cl 35,58	N 10,54
	Gef. „ 29,93	„ 35,55	„ 10,31.

Tri-Stickstofftetroxyd–di-Titantetrachlorid.

Beim Titantetrachlorid erhält man mit überschüssigem Stickstoffdioxyd nur dann eine dem Zinntetrachloridkörper analoge Verbindung, wenn die Einwirkung nur sehr kurz war und nach äußerst schnellem Abpumpen der Körper sofort mit Natronlauge zersetzt wurde. Der schnellen Zersetzung wegen war eine vorherige Wägung nicht möglich. Es konnten deshalb nur die Verhältniszahlen von Ti : Cl : N ermittelt werden. Für 25,00 ccm der Lösung des zersetzten Körpers wurden gefunden:

0,0464 g TiO_2; 23,16 ccm $^n/_{10}$-$AgNO_3$; 17,30 ccm $^n/_{10}$-HCl.
Ti : Cl : N = 1,00 : 4,00 : 2,99.

Titan-tetranitrat.

Bei längerer Einwirkung von überschüssigem Stickstoffdioxyd auf wenig Titantetrachlorid entsteht eine lebhafte Gasentwicklung von Stickoxyden und Chlor. Sobald das meiste Stickstoffdioxyd verdampft ist, quillt die gelbe zähe Masse auf. Zuletzt bleibt ein seidig glänzender, poröser gelber Körper zurück, der noch einige Procente Chlor enthält. Um dieses zu verdrängen, wurde der Körper mehrmals mit Stickstoffdioxyd behandelt und im Vakuum abgedampft. Es war jedoch nicht möglich, den Chlorgehalt ganz zu beseitigen. Die Empfindlichkeit des Titan-tetranitrats gegen Feuchtigkeit ist viel geringer als die der Tetrahalogenide, es raucht nicht an der Luft. In Wasser löst es sich ohne Abscheidung von Titanhydroxyd unter schwacher Stickoxydentwicklung. Im Vakuum (12 mm Hg) zersetzt es sich nicht.

Digitized by Google

0,4743 g Subst.: 0,1302 g TiO_2, 0,0177 g AgCl. — 0,4280 g Subst.: 58,14 ccm $^n/_{10}$-HCl.

TiN_4O_{12} (296,1)	Ber. Ti 16,25	Cl 0,00	N 18,92
	Gef. „ 16,47	„ 0,92	„ 19,03.

Umsetzung von N_2O_3 mit Zinntetrachlorid.

Wie im allgemeinen Teil auseinandergesetzt ist, ergaben Versuche, die, weil nicht streng reproduzierbar, hier im einzelnen nicht wiedergegeben werden, daß die eigentlichen Additionsprodukte von N_2O_3 an Zinntetrachlorid wegen ihrer Kurzlebigkeit nicht analysierbar sind, und daß man tatsächlich nur Additionsprodukte von NO_2 an Zinntetrachlorid zur Wägung bringt. Da der direkte Nachweis der Wertigkeitsstufe des Stickstoffs infolge der außerordentlichen Heftigkeit, mit der diese Körper mit Wasser reagieren, und wegen des an sich geringen Gehaltes dieser Körper an Stickoxyden, auf direktem Weg (Oxydation der vorhandenen Stickoxyde zu Salpetersäure) nicht leicht zu führen ist, ziehen wir es vor, folgende Versuche anzugeben:

Wir ließen in Stickstoffatmosphäre bei $-25°$ auf einen beträchtlichen Überschuß von Zinntetrachlorid N_2O_3 ohne Lösungsmittel einwirken, saugten kurz ab, lösten eine gewogene Menge im Meßkolben in Natronlauge und bestimmten Zinn, Chlor und Stickstoff. Natürlich enthielt dieser Körper noch etwas Zinntetrachlorid absorbiert. Da er aber außer Zinn, Chlor, Stickstoff und Sauerstoff nichts enthalten konnte, war aus der Differenz der Summe der Procente von Zinn, Chlor und Stickstoff von 100 der Sauerstoffgehalt und damit das Verhältnis N : O eindeutig festgelegt. Es wurde gefunden:

$$Sn : Cl : N : O = 1{,}00 : 4{,}05 : 0{,}89 : 1{,}90$$
$$N : O = 1 : 2{,}13.$$

0,2186 g Subst.: 0,1018 g SnO_2, 29,00 ccm $^n/_{10}$-$AgNO_3$. — 0,3747 g Subst.: 10,91 ccm $^n/_{10}$-HCl.

Gef. Sn 38,90 Cl 47,04 N 4,08 O 9,98.

Bei einem zweiten Versuch wurde der gleicherweise hergestellte Körper mit Chloräthyl ganz kurz gewaschen. Dieser Körper war dann natürlich durch Chloräthyl verunreinigt, konnte aber keinen nennenswerten Überschuß an Zinntetrachlorid mehr enthalten. So konnte zwar nicht der Sauerstoffgehalt, wohl aber das Verhältnis Zinntetrachlorid zu Stickstoff mit ziemlicher Genauigkeit bestimmt werden. Wir fanden:

$$Sn : Cl : N = 1{,}00 : 4{,}01 : 1{,}35.$$

Digitized by Google

Daraus würde sich für Sauerstoff (wenn der Körper frei von Chloräthyl gewesen wäre) 2,70 ergeben haben, während für den Gesamtrest (Procentrest/16) 3,29 gefunden wurden. Die Menge des anhaftenden Chloräthyls war also gering. Der Körper hatte nahezu die Zusammensetzung $3\,SnCl_4 . 4\,NO_2$.

0,1165 g Subst.: 0,0528 g SnO_2, 14,06 ccm $^n/_{10}$-$AgNO_3$. — 4,74 ccm $^n/_{10}$-HCl.

Gef. Sn 35,69 Cl 42,78 N 5,70 O 15,83.

Ob hier ein chemisches Individuum oder ein Gemisch vorliegt, läßt sich natürlich nicht entscheiden.

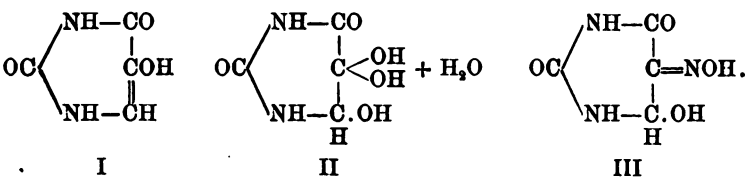
Über Isodialursäure;

von *Heinrich Biltz* und *Hans Paetzold.*

[Aus dem Chemischen Institut der Universität Breslau.]

(Eingelaufen am 4. Dezember 1926.)

Die für die Behrendsche Synthese der Harnsäure wichtige *Isodialursäure* (II) entsteht aus Isobarbitursäure (I) und Bromwasser. Aus der Bildung und aus der Überführung in ein Oxim (III) leitete Behrend im Laufe seiner



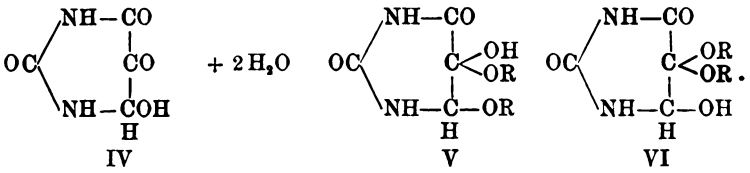
I II III

ausgezeichneten Untersuchungen die Formel eines *5,5,6-Trioxy-dihydrouracils* mit 1 Mol. Krystallwasser ab.[1]) Im Gegensatze dazu weckt der gewöhnlich benutzte Name Isodialursäure die Anschauung, es läge ein Isomeres der Dialur-

[1]) Über die Bezifferung vgl. V. Meyer, P. Jacobson, Lehrbuch II[III], 1187, Anm. 6. In der Literatur wird vielfach auch anders gezählt, was zu besonderer Aufmerksamkeit nötigt.

Digitized by Google

säure (IV) vor, von dessen 2 Mol. Krystallwasser das eine besonders fest gebunden sei, so daß es nicht ohne Zersetzung des Stoffes abspaltbar ist.



IV V VI

Zur Prüfung der Frage, welche von beiden Formeln II oder IV die Eigenschaften besser wiedergibt, haben wir schon vor einigen Jahren Diazomethan zur Einwirkung gebracht.[1]) Wir hofften, aus der Zahl der an Sauerstoff tretenden Methyle einen Entscheid zu erhalten. Es entstand aber ein Sirup, der auf keine Weise zu reinigen war. Wir haben die Untersuchung inzwischen fortgesetzt und schließlich auf einem Umwege das Ziel erreicht.

Zunächst gelang es, *ein Alkyl* an Sauerstoff der Isodialursäure einzuführen; einfach durch Erhitzen mit chlorwasserstoffhaltigem Methyl- oder Äthylalkohol. Diese Monoalkyläther ähnelten in ihrem Verhalten der Isodialursäure und verloren ebenso wie sie leicht und schnell das eine Mol. Krystallwasser bei 80° und Unterdruck. Mit Hydroxylamin lieferten sie Isodialursäureoxim, woraus zu schließen ist, daß die Alkylierung an einem der benachbarten 2 Hydroxyle in 5 der Formel II erfolgt ist. Zur gleichen Auffassung führte die Beobachtung, daß heißes Wasser langsam zu Isodialursäure verseift, was bei einer Alkylierung am Hydroxyle in 6 unwahrscheinlich erscheint, während die leichte Verseifung eines Alkoxyls neben OH in 5 ihr Gegenstück in der entsprechend leichten Verseifung der Alloxanalkoholate[2]) findet. Eine Isodialursäure mit Krystallalkohol liegt nicht vor, weil die Umwandlung zu Isodialursäure erst nach mehrfachem Umkrystallisieren aus Wasser vollendet ist. Mit Diazomethan setzen sich die Äther um; doch wurde nur ein Sirup erhalten.

[1]) H. Biltz u. H. Paetzold, A. **433**, 69 (1923).
[2]) H. Biltz, B. **45**, 3667 (1912).

Digitized by Google

Dialkyläther der Isodialursäure (V oder VI) wurden aus Isobarbitursäure, Methyl- oder Äthylalkohol und Chlor oder Brom gewonnen. Durch Formel V würde diese Umsetzung besonders glatt wiedergegeben, da diese Formel aus Formel I der Isobarbitursäure durch Anlagerung zweier Alkoxyle an die Doppelbindung entsteht. Verschiedene Tatsachen sprechen jedoch mehr für VI; zumal der leichte Übergang in das Oxim der Isodialursäure, während V einen Alkyläther dieses Oxims mit Alkoxyl in 6 erwarten läßt. Auch ließ sich durch vorsichtiges Erwärmen kein Wasser ohne gleichzeitige Zersetzung abspalten, was nach V möglich sein sollte. Die Beständigkeit gegen Wasser wird ebenfalls durch VI besser als durch V wiedergegeben, weil letztere zu einer Abspaltung von Alkohol an Stellung 5 führen müßte. Diazomethan methylierte an beiden Stickstoffen, was dadurch bewiesen wurde, daß das Methylierungsprodukt mit Harnstoff in 1,3-Dimethyl-harnsäure überzuführen war, die so zum ersten Male nach der Behrendschen Synthese erhalten wurde. Im übrigen besaßen diese N,N-Dimethylverbindungen sehr geringe Neigung zur Krystallisation: der O-Dimethyläther war nur als viscose Masse zu erhalten; der Diäthyläther kam nach monatelangem Stehen als Krystalle. Er allein ließ somit eine zuverlässige Untersuchung zu, die bewies, *daß das letzte der 3 Hydroxyle durch Diazomethan auf keine Weise methyliert werden kann.* Im Einklange damit steht, daß 1,3-Dimethyl-isodialursäure-chlormethyläther[1]) mit Diazomethan nur *ein* Methyl aufnimmt und 1,3-Dimethyl-isodialursäure-methyl-chlormethyläther liefert. Der Dimethyläther der N,N-Dimethyl-dialursäure ist wahrscheinlich der Stoff, der bei Einwirkung von Diazomethan auf Isodialursäure[2]) oder ihren Monomethyläther entsteht.

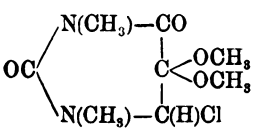
Weitere Versuche gingen vom Methyläther der N,N-Dimethyl-isobarbitursäure (1,3-Dimethyl-5-methoxy-uracil) aus. Wir hofften, an ihn mit Methylalkohol und Halogen 2 Methoxyle anzulagern und so den Trimethyläther einer

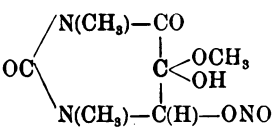
[1]) H. Biltz u. H. Paetzold, A. **433**, 74—76 (1923).
[2]) H. Biltz u. H. Paetzold, A. **433**, 81 (1923).

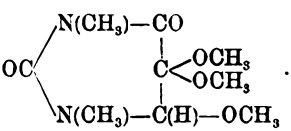
Digitized by Google

N,N-Dimethyl-isodialursäure zu erhalten. Die Umsetzung verlief aber anders als bei der Isobarbitursäure selbst. Es trat an die Doppelbindung nur 1 Methoxyl und außerdem 1 Halogen, so daß 1,3-Dimethyl-5,5-dimethoxy-6-chlordihydrouracil (VII) erhalten wurde; ebenso bildete sich das entsprechende Bromid. Analog nimmt 5,6-Dimethyl-uracil[1]) oder 6-Methyluracil[2]) oder Thymin[3]) mit Bromwasser OH und Br auf. Wir nehmen die Stelle des Chlors in 6 und die des zweiten Methoxyls in 5 an, weil der Stoff keine Neigung zur Abspaltung von Chlorwasserstoff zeigte, sich z. B. bei Unterdruck unzersetzt destillieren ließ. Mit Harnstoff war 1,3-Dimethyl-harnsäure zu erhalten; der Stoff gehört somit dem Typus der Isodialursäure an.

Nebenher wurde die Einwirkung von konz. *Salpetersäure* auf Isobarbitursäure und auf 1,3-Dimethyl-5-methoxyuracil studiert. Im ersten Falle entstand einfach Isodialursäure; im zweiten lagerte sich Salpetersäure an. Da das in heftiger Umsetzung entstandene Produkt mit Natronlauge salpetrige Säure lieferte, liegt wohl ein *Salpetrigsäureester* vor, dem wir die Formel VIII zuweisen. Da er mit Harnstoff in 1,3-Dimethyl-harnsäure übergeht, gehört er der Isodialursäurereihe an.


VII


VIII


IX

Schließlich erreichten wir unser Ziel, als wir das 1,3-Dimethyl-5,5-dimethoxy-6-chlor-dihydrouracil (VII) mit Natriummethylat umsetzten. Es entstand *1,3-Dimethyl-5,5,6-trimethoxy-dihydrouracil* (IX), in dem die 3 Methoxyle sich nach Zeisel nachweisen ließen. Umsetzung mit Harnstoff zu 1,3-Dimethyl-harnsäure erwies den Typus der Iso-

[1]) R. Behrend u. W. Kircher, A. 385, 307 (1911); R. Behrend u. G. Poetsch, A. 448, 95 (1926).

[2]) R. Behrend, A. 229, 18 (1885).

[3]) O. Baudisch und Mitarbeiter, B. 58, 1681 (1925).

Digitized by Google

dialursäure. Reduktion mit Jodwasserstoff lieferte 1,3-Dimethyl-barbitursäure.

Die schon bekannte beträchtliche Neigung der Stoffe vom Isodialursäure-Typus in Stoffe vom Typus der Isobarbitursäure überzugehen, trat uns verschiedentlich entgegen. Erwähnt sei besonders die Einwirkung von Silberoxyd und Wasser[1]) auf 1,3-Dimethyl-5,5-dimethoxy-6-chlor (brom)-dihydrouracil. Schon bei Zimmertemperatur erfolgte dabei Reduktion zu 1,3-Dimethyl-5-methoxy-uracil.

Eine Zeitlang schien es, daß auch die üblichen Ketonreagenzien diese Reduktion bewirkten könnten, wie Phenylhydrazin, p-Nitro-phenylhydrazin und Semicarbazid. Die Analysen der Umsetzungsprodukte ließen sie als Abkömmlinge einer *keto*-Isobarbitursäure erscheinen. Im Einklange damit schienen Erfahrungen von Behrend und Roosen[2]) zu stehen. Sie erhielten aus molaren Mengen Isodialursäure und Hydroxylammoniumchlorid das normale Oxim $C_4H_5O_4N_3 + H_2O$, dagegen mit einem Überschuß von Hydroxylaminsalz nicht ganz einheitlich einen Stoff, der mit Vorbehalt als sein Anhydrid angesehen wurde. Nach unseren Erfahrungen erschien es möglich, daß dieser zweite Stoff als *keto*-Isobarbitursäure-oxim-monohydrat aufzufassen sei. Unter Verwendung eines größeren Überschusses Hydroxylamin gelang es uns, ihn rein und einheitlich herzustellen. Die Analyse zweier Präparate ergab, besonders deutlich im Wasserstoff-Gehalte, daß Isodialursäure-oxim-anhydrid $C_4H_5O_4N_3$, wie es schon Behrend und Roosen vermutet hatten, vorlag. Im Einklange damit stand, daß nach Spaltung durch warme verdünnte Säuren sich wohl Isodialursäure, nicht aber Isobarbitursäure durch Reaktionen nachweisen ließ. Das Fehlen von Krystallwasser ließ sich nicht mit Sicherheit feststellen. Bei 120° entwich im Vakuum über P_2O_5 sehr langsam 1 Mol. Wasser, das zweifellos aus den Stel-

---

[1]) Silberoxyd und Wasser ersetzten in dem oben erwähnten Oxybrom-dihydrothymin leicht und glatt Brom durch Hydroxyl.

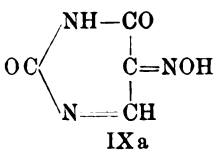
[2]) R. Behrend u. O. Roosen, A. 251, 244 (1889).

Digitized by Google

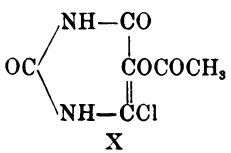
lungen 1 und 6 austritt, so daß dem Entwässerungsprodukte die Formel IXa zuzuschreiben ist. Mehr Wasser trat nicht aus. Auffallend ist nach wie vor, daß überschüssiges Hydroxylamin die Bildung des Anhydrids begünstigt.

Nach diesen Erfahrungen hat Herr Dr. P. Nachtwey, der auch das Oxim untersuchte, die Phenylhydrazone und das Semicarbazon noch einmal vorgenommen. Zum Teil ließen sich diese Stoffe schließlich doch umkrystallisieren, im übrigen durch Lösungsmittel reinigen. Und jetzt zeigten die Analysen, daß einfach die normalen Phenylhydrazone und das Semicarbazon der Isodialursäure vorlagen.

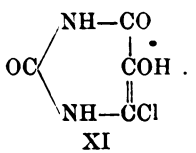
Nebenher gingen Versuche, das Isodialursäure-problem durch *Umsetzungen mit Essigsäure* zu lösen, wobei Acetylester der Isodialursäure erwartet wurden. Hier scheint eine Erweiterung des Versuchsmaterials möglich. Von Interesse ist die Umsetzung von Isodialursäure oder 5,5-Dimethoxy-6-oxy-dihydrouracil mit Acetylchlorid bei 100°. Es entstand ein Acetylester des *5-Oxy-6-chlor-uracils,* in dem das in 5 stehende Hydroxyl acetyliert ist (X).



IXa



X

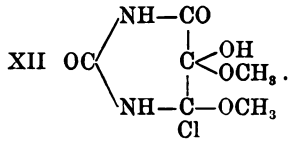


XI

Das Acetyl ließ sich abspalten, vgl. Formel XI. Über die Konstitution vgl. auch den Versuchsteil. Beide Stoffe gaben mit Brom und Wasser leicht Alloxan. Das Hydroxyl steht in ihnen zweifellos in Stellung 5, und Chlor in Stellung 6, was für die von uns gewählte Stellung des Chlors im 1,3-Dimethyl-5,5-dimethoxy-6-chlor-dihydrouracil spricht.

Umsetzung mit Methylalkohol und Chlor lieferte einen eigenartigen Stoff $C_6H_9O_5N_2Cl$, der durch kochendes Wasser in Alloxan verwandelt wurde. Dieser neue Stoff ist um 2 Methoxyle reicher als 5-Oxy-6-chlor-uracil und ist als *5-Oxy-5,6-dimethoxy-6-chlor-dihydrouracil* (XII) aufzufassen.

Digitized by Google

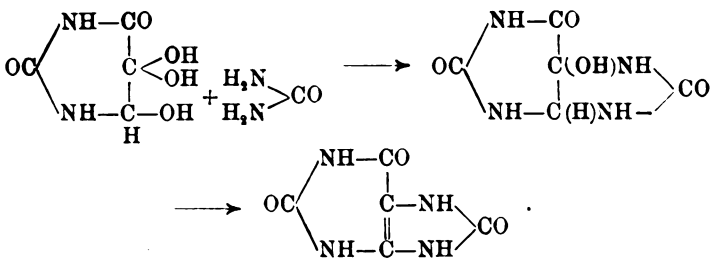
XII 

Der Übergang in Alloxan erklärt sich durch den höheren Oxydationsgrad in Stellung 6, als er bei den Isodialursäure-Derivaten vorliegt.

Von Isobarbitursäure wurde durch Acetylieren außer der schon bekannten Monoacetyl-Verbindung eine weniger beständige Diacetyl-Verbindung erhalten, die das eine Acetyl sicher am Stickstoff trägt. Durch Chlor und Eisessig wurden sie nicht verändert. Eisessig und Chlor führten Isobarbitursäure in eine *Diacetyl-isodialursäure* über, die sich durch ihre Umsetzung mit Harnstoff zu Harnsäure als ein Derivat der Isodialursäure erwies. Sie kann die Acetyle an 5,5 oder 5,6 tragen. Bei diesen Versuchen wurde einmal ein Stoff erhalten, der nach seiner Analyse der gesuchte Triessigsäure-ester der Isodialursäure hätte sein können; leider gelang es nicht, die Bedingungen seiner Gewinnung zu präzisieren.

Im Vorstehenden sind zahlreiche Abkömmlinge der Isodialursäure beschrieben, die sich sämtlich mit Harnstoff zu Harnsäure oder 1,3-Dimethylharnsäure umsetzen, während Abkömmlinge der Isobarbitursäure dazu nicht imstande sind, auch wenn sie in Stellung 6 oxydiert sind. So reagierten nicht der Methylen-äther und der Dimethyläther des 5,6-Dioxy-uracils. Gerade diese letzten Umsetzungen waren als besonders leicht erreichbar zu betrachten, da in ihnen die Doppelbindung der Harnsäure schon vorhanden ist, und einfach die 2 Methoxyle mit 2H vom Harnstoff auszutreten brauchten. Da das nicht der Fall ist, kommt man für die Umsetzung für Isodialursäure und ihren Derivaten mit Harnstoff zu der Auffassung, daß zunächst 2 Hydroxyle an 5 und 6 mit Harnstoff reagieren, und daß *dann erst* die Wasserabspaltung an 5 und 6 erfolgt. Das veranschaulichen folgende Formeln:

Digitized by Google



Beschreibung der Versuche.

Äther der Isodialursäure.

Die zu den Versuchen erforderlichen, beträchtlichen Mengen *Isobarbitursäure* und *Isodialursäure* wurden nach der langwierigen, aber vortrefflichen Vorschrift von Behrend und Roosen[1]) hergestellt. Die Reduktion von 5-Nitro-uracil wurde einige Male nach der neuen Vorschrift von Davidson und Baudisch[2]) ausgeführt; dabei erreichten wir keine Verbesserung der Ausbeute, wohl aber ein besonders sauberes Arbeiten. Nach unseren Beobachtungen schmilzt Isodialursäure-monohydrat bei langsamem Erhitzen bei 133°; schon von 125° ab war gelinde Blasenbildung wahrzunehmen. Starke Zersetzung bei etwa 140°. Die Schmelze wird bei etwa 180° wieder fest, bei etwa 200° rot und zeigt von etwa 250° ab erneut Zersetzungserscheinungen. Wasserfreie Isodialursäure zersetzte sich zunächst bei etwa 170° unter starkem Aufschäumen und verhielt sich bei weiterer Temperatursteigerung entsprechend.

An Isodialursäure wurde die Entwässerung im Hochvakuum versucht, die früher bei Alloxanhydrat zum Anhydrid des Alloxans geführt hatte.[3]) Wir verwandten eine Quecksilber-Dampfstrahlpumpe. Von verschiedenen Versuchen sei nur einer angegeben: 1,0426 g verlor bei 125° in 30 Minuten 0,1811 g = 17,4 Proc. H_2O; in 50 Minuten 0,2067 g = 19,8 Proc. Berechnet für $2H_2O$: 20,0 Proc. H_2O. Es sind somit 2 Mol. Wasser ausgetreten, 1 Mol. Krystallwasser und 1 Mol. Konstitutionswasser; aber *eine glatte Entwässerung* liegt nicht vor. Teilweise war Reduktion zu Isobarbitursäure erfolgt, die aus der wäßrigen Lösung des

[1]) R. Behrend u. O. Roosen, A. **251**, 238—242 (1889).
[2]) D. Davidson u. O. Baudisch, B. **58**, 1686 (1925).
[3]) H. Biltz, B. **45**, 3659 (1912).

Digitized by Google

Rückstandes krystallisierte; aus der Mutterlauge schied sich ein Teil Isodialursäure unverändert wieder aus.

Methyläther der Isodialursäure.

5,6-Dioxy-5-methoxy-5,6-dihydro-uracil.

1 g Isodialursäure, 20 ccm Methylalkohol und 2 Tropfen konz. Salzsäure wurden auf dem Wasserbade 5 Minuten erhitzt. Beim Abkühlen krystallisierte aus der Lösung 1 g feine, verfilzte Nädelchen. Umkrystallisiert wurde aus Methylalkohol. Von 180° ab langsam Zersetzung; bei 215° lebhafte Zersetzung unter Aufschäumen und Dunkelfärbung.

0,0868 g Subst.: 11,5 ccm N (18°, 732 mm).[1])
$C_5H_8O_5N_2 + H_2O$ Ber. N 14,4 Gef. N 14,7.

Der Stoff löste sich in warmem Wasser, Methyl- und Äthylalkohol, Essigester; wenig in Äther, Benzol; nicht merklich in Chloroform, Petroläther.

Äthyläther der Isodialursäure.

5,6-Dioxy-5-äthoxy-5,6-dihydro-uracil.

Der Stoff wurde aus 1 g Isodialursäure und 40 ccm entwässertem Alkohol in gleicher Weise hergestellt. Ausbeute 0,8 g. Voluminöse Masse langer, feiner, verfilzter Prismen mit schräger Endfläche. Umkrystallisiert wurde aus Alkohol. Zersetzungsp. 210°.

0,0622 g Subst.: 7,22 ccm N (19°, 747 mm, 50-proc. KOH).
$C_6H_{10}O_5N_2 + H_2O$ Ber. N 13,5 Gef. 13,3.

Der Stoff löste sich leicht in heißem Alkohol und Wasser, wenig bei niedriger Temperatur. Beim Umkrystallisieren aus Wasser geht der Zersetzungspunkt infolge Verseifung herab: durch einmaliges Umkrystallisieren auf etwa 180°, durch dreimaliges auf 133°, den Zersetzungspunkt der Isodialursäure.

Zum Vergleiche der Isodialursäure und ihres Äthyläthers in bezug auf Bindung des Krystallwassers wurden in 2 Schiffchen Proben bei Unterdruck der Wasserstrahlpumpe auf 80° erhitzt.

[1]) Wenn nichts anderes bemerkt ist, wurde der Stickstoff über 23-proc. Kalilauge abgelesen.

Digitized by Google

0,1530 g Isodialursäure-hydrat verlor in 15 Minuten 0,0153 g H_2O, 0,1377 g Isodialursäure-äthyläther-hydrat verlor in 15 Minuten 0,0111 g, in 30 Minuten 0,0118 g. Beim weiteren $^1/_4$-stündigen Erhitzen wurde kein Wasser mehr abgegeben.

$C_4H_6O_5N_2 + H_2O$	Ber.	H_2O	10,0	Gef. H_2O	10,0
$C_6H_{10}O_5N_2 + H_2O$	Ber.	„	8,7	Gef. „	8,6.

Wasserfreier Isodialursäure-äthyläther entstand auch im Vakuumexsiccator über konz. Schwefelsäure in 24 Stunden. Zersetzungsp. 160°. Bei weiterer Temperatursteigerung wurde das Präparat wieder fest und verhielt sich dann wie entwässerte Isodialursäure, indem es sich von 200° ab rötete und bei 240° starke Zersetzung unter Dunkelfärbung erlitt. Ersichtlich spalten sich dabei Alkohol bzw. Wasser ab.

0,1070 g Subst.: 13,85 ccm N (18°, 745 mm, 50-proc. KOH).

$C_6H_{10}O_5N_2$ Ber. N 14,7 Gef. N 14,8.

Umsetzung mit Hydroxylamin. Eine Lösung von 1 g Äthyläther, 0.34 g Hydroxylamin-hydrochlorid, 1 Tropfen konz. Salzsäure in 10 ccm lauwarmem Wasser wurde stehen gelassen. Nach etwa einem Tage schied sich das Oxim der Isodialursäure[1]) ab. Schräg endigende Prismen; von 120° ab Zersetzungsbeginn unter Bräunung; bei etwa 210° lebhafte Zersetzung. Ebenso verhielt sich ein Vergleichspräparat. Ber. N 23,7; Gef. N 23,9.

Diazomethan wirkte auf Isodialursäure-äthyläther lebhaft ein. Nach 5 Stunden war die Umsetzung beendet; doch blieb die diazomethan-haltige Lösung bis zum nächsten Tage stehen. Beim Abdunsten wurde eine Schmiere erhalten, die auf keine Weise in Krystalle überzuführen war.

Dimethyläther der Isodialursäure (Formel V oder VI).

In ein Gemisch von 5 g fein gepulverter Isobarbitursäure und 75 ccm Methylalkohol wurde Chlor geleitet, worauf in 3—4 Minuten unter Erwärmung eine grünliche Lösung entstand. Beim Abkühlen krystallisierten 3,5 g, und aus der eingedampften Mutterlauge noch 2 g. Umkrystallisiert wurde aus Methylalkohol. Kurze flache Prismen mit schräger Endfläche. Zersetzungsp. 215° (k. Th.) unter Bräunung und Aufschäumen.

0,1341 g Subst.: 0,1856 g CO_2, 0,0739 g H_2O. — 0,1883 g Subst.: 0,2616 g CO_2, 0,0938 g H_2O. — 0,1461 g Subst.: 19,0 ccm N (20°, 759 mm). — 0,1535 g Subst.: 20,4 ccm N (23°, 757 mm). — 0,3269 g Subst.: nach Zeisel 0,7738 g AgJ.

[1]) R. Behrend u. O. Roosen, B. **251**, 244 (1889).

Digitized by Google

$C_6H_{10}O_5N_2$	Ber.	C 37,9		H 5,3		N 14,7	OCH_3	32,6
	Gef.	„ 37,7, 37,9		„ 6,2, 5,6		„ 14,8, 14,9	„	31,3.

Reichlich löslich in Methyl- und Äthylalkohol, Eisessig, Wasser; weniger in kaltem Wasser; wenig in Äther, Benzol; nicht in Petroläther. Wasserabgabe beim Erhitzen war nicht zu erkennen.

Bei der Darstellung konnte statt Chlor auch Brom genommen werden; die Ausbeute war dann etwas geringer.

Die Zugehörigkeit zur Isodialursäure-Reihe wurde durch Kondensation mit Harnstoff erwiesen. Ein Messerspitzchen Substanz wurde mit ebensoviel Harnstoff und 3—5 Tropfen konz. Schwefelsäure vorsichtig bis zur Umsetzung und Lösung erhitzt. Nach Verdünnen der abgekühlten Lösung auf das 5—10fache krystallisierte langsam *Harnsäure* aus, die an Krystallform und Verhalten im Schmelzpunktröhrchen erkannt wurde.

Zur Überführung in *Isodialursäure-oxim* wurde 1 g mit 0,35 g Hydroxylamin-hydrochlorid, 15 ccm Wasser und 1 Tropfen konz. Salzsäure $^1/_2$ Stunde auf dem Wasserbade erwärmt. Langsam krystallisierte dann 0,7 g Oxim aus.

Reduktion von 1 g in 3 ccm konz. Jodwasserstoffsäure lieferte 0,5 g Isobarbitursäure.

Einwirkung von Diazomethan. Sie erfolgte deutlich aber langsam, wobei das Präparat zusammensinterte, sich aber nicht merklich löste. Die nach 5tägiger Einwirkung unter Abdampfen des Äthers erhaltene schmierige Masse ließ sich trotz vieler Bemühungen auf keine Weise zur Krystallisation bringen. Zweifellos sind Methyle an den Stickstoff getreten. Eine Analyse stimmte, soweit man das bei den unerfreulichen Eigenschaften des Stoffes erwarten darf, auf *1,3-Dimethyl-isodialursäure-dimethyläther*

$C_8H_{14}O_5N_2$	Ber.	C 44,0	H 6,5	N 12,8
	Gef.	„ 42,0	„ 6,0	„ 12,2.

Für diese Formel spricht auch die Methylierung des Diäthyläthers, vgl. unten.

Diazomethan wirkte auf *Isodialursäure* ebenso wie auf ihren Dimethyläther, und das Produkt war ähnlich. Wir wiederholten die früheren Versuche[1]), hatten dabei aber keine besseren Erfolge als damals; gleichgültig ob entwässerte Diazomethan-Lösung oder wasserhaltige genommen wurde. Auch wurde der Methylierungsversuch einmal auf

[1]) H. Biltz u. H. Paetzold, A. **433**, 81 (1923).

Digitized by Google

1 Monat ausgedehnt. Stets wurde ein schmieriges Produkt erhalten, das wir im Gegensatze zu unserer damaligen Auffassung jetzt als den obigen 1,3-Dimethyl-isodialursäure-dimethyläther aufzufassen geneigt sind.

Diäthyläther der Isodialursäure.

Der Stoff wurde aus 2 g Isobarbitursäure und 40 ccm entwässertem Alkohol in gleicher Weise bereitet. Ausbeute 3,2 g, d. h. 91 Proc. der berechneten Menge. Aus Äthylalkohol lange, dünne, verfilzte Prismen. Ein scharfer Zersetzungspunkt war nicht zu beobachten; von 150° ab trat Bräunung ein; bei etwa 210° begann Zersetzung unter Dunkelbraunfärbung und Aufschäumen. Die Löslichkeiten ähnelten denen des Dimethyläthers; nur krystallisierte der Stoff aus äthylalkoholischer Lösung besser als jener.

0,1444 g Subst.: 0,2340 g CO_2, 0,0855 g H_2O. — 0,1337 g Subst.: 15,35 ccm N (18°, 742 mm).

$C_8H_{14}O_5N_2$	Ber.	C 44,0	H 6,5	N 12,8
	Gef.	„ 44,2	„ 6,6	„ 12,9.

Kondensation mit Harnstoff und Reduktion verliefen wie beim Dimethyläther. Eine glatte Abspaltung von Wasser war nicht zu erreichen: eine Probe von 0,3724 g verlor bei 120° in ½ Stunde 0,0063 g an Gewicht, während sich für 1 Mol. H_2O 0,0308 g berechnet. Dabei war das Präparat aber schon schwach gebräunt; Gewichtsabnahme und Bräunung nahmen bei 130° zu.

Die *Einwirkung von Diazomethan* verlief wie beim Dimethyläther. Das Rohprodukt wurde in wäßriger Lösung mehrfach mit Tierkohle gereinigt. Beim Aufbewahren im Vakuumexsiccator erstarrte etwa die Hälfte in einem Monat und konnte nach Absaugen auf Ton durch Umkrystallisieren aus Wasser gereinigt werden. Kurze, derbe Prismen mit schräger Endfläche, die häufig zu dreien sternförmig verwachsen waren, oder stumpfwinklige Rhomben. Schmelzpunkt 115° (k. Th.) ohne Zersetzung. Die Analyse ergab, daß *1,3-Dimethyl-isodialursäure-diäthyläther* vorlag.

0,0980 g Subst.: 0,1768 g CO_2, 0,0587 g H_2O.

$C_{10}H_{18}O_5N_2$	Ber.	C 48,8	H 7,4
	Gef.	„ 49,2	„ 6,7.

Leicht löslich in heißem Wasser, Methyl- oder Äthylalkohol; weniger in Essigester, Benzol; wenig in kaltem

Digitized by Google

Wasser, Petroläther. Der Stoff ließ sich unzersetzt destillieren, wenn vorsichtig erhitzt wurde. *Kondensation mit Harnstoff* lieferte in der beschriebenen Weise 1,3-Dimethylharnsäure, die über Nacht auskrystallisierte.

1,3-Dimethyl-5,5-dimethoxy-6-chlor-dihydrouracil (VII).

Als Ausgangsmaterial diente *1,3-Dimethyl-5-methoxyuracil*, das wir früher aus Isobarbitursäure und Diazomethan gewonnen hatten.[1]) Jetzt methylierten wir mit Dimethylsulfat. Eine Lösung von 2,5 g Isobarbitursäure und 4,5 g Kali in 20 ccm Wasser wurde mit 10 g Dimethylsulfat unter Kühlung umgesetzt. Wenn keine Abscheidung kam, wurden noch 3 ccm 50-proc. Kalilauge zugegeben. Ausbeute 2,2 g, d. h. 66 Proc. der ber. Die neuen Präparate schmolzen etwas höher, als früher angegeben war, nämlich bei 198° (k. Th.), und zwar ohne Zersetzung.

2 g 1,3-Dimethyl-5-methoxy-uracil löste sich beim Einleiten von Chlor bald in 6 ccm Methylalkohol. Beim Kühlen und Anreiben der Gefäßwandung krystallisierten 1,5 g, und aus der auf die Hälfte eingeengten Mutterlauge nach Verdünnen mit 5—10 ccm Wasser noch 0,5 g. Umkrystallisiert wurde aus Methylalkohol. Lange, schmale, schräg endigende Prismen. Schmelzp. 86° (k. Th.). Destillierbar bei Unterdruck ohne Zersetzung.

0,1445 g Subst.: 0,2145 g CO_2, 0,0707 g H_2O. — 0,1363 g Subst.: 14,15 ccm N (16°, 742 mm). — 0,1463 g Subst.: 0,0887 g AgCl.

$C_6H_{10}O_4N_2Cl$	Ber.	C 40,6	H 5,5	N 11,8	Cl 15,0
	Gef.	„ 40,5	„ 5,5	„ 11,8	„ 15,0.

Leicht löslich in Methyl- und Äthylalkohol, Essigester, Benzol, Chloroform, Äther; wenig in Wasser, auch heißem; kaum in Petroläther. Kondensation mit Harnstoff ergab 1,3-Dimethyl-harnsäure. Ein *Oxim* ließ sich nicht gewinnen, als eine methylalkoholische Lösung mit einer wäßrigen von Hydroxylammoniumchlorid unter Zusatz 1 Tropfens konz. Salzsäure stehen gelassen wurde; es blieb schließlich ein Sirup, der nicht krystallisierte.

1,3-Dimethyl-5,5-dimethoxy-6-brom-dihydrouracil.

In entsprechender Weise wurde aus 2 g 1,3-Dimethyl-5-methoxy-uracil und 8 ccm Methylalkohol mit Brom 1,6 g

[1]) H. Biltz u. H. Paetzold, A. **433**, 80 (1923).

Digitized by Google

Ausbeute erhalten. Aus Methylalkohol kamen kurze, schmale, meist domatisch endigende Prismen, bei langsamer Abscheidung aus verdünnter Lösung 1 cm lange, glänzende, flächenreiche Krystalle. Schmelzp. 125° (k. Th.). Löslichkeitsverhältnisse wie bei der Chlorverbindung.

0,1468 g Subst.: 0,1842 g CO_2. 0,0640 g H_2O, 0,0411 g Br. — 0,0999 g Subst.: 0,1245 g CO_2, 0,0445 g H_2O. — 0,1583 g Subst.: 14,6 ccm N (20°, 754 mm).

$C_8H_{13}O_4N_2Br$.

Ber.	C 34,2	H 4,7	N 10,0	Br 28,4
Gef.	„ 34,2, 34,0	„ 4,9, 5,0	„ 10,4	„ 28,0.

Versuche, in diesen Halogenderivaten das *Halogen gegen Hydroxyl* auszutauschen, führten nicht zum Ziele. Laugen zersetzten weitgehend, ebenso kochendes Wasser bei längerer Einwirkung. Beim Schütteln mit Silberoxyd wurde Cl oder Br mit OCH_3 herausgenommen, und *1,3-Dimethyl-5-methoxy-uracil* gebildet: ein Beleg für die große Neigung von Isodialursäure-derivate, in solche der Isobarbitursäure überzugehen.

Salpetrigsäureester des 1,3-Dimethyl-5-methoxy-5,6-dioxy-dihydrouracils (VIII).

Nach Eintragen von 0,5 g 1,3-Dimethyl-5-methoxyuracil in $^1/_2$ ccm konz. Salpetersäure erfolgte bald lebhafte Umsetzung, bei der Stickoxyde entwichen; falls nötig, wurde vorsichtig angewärmt. Nach Zugabe von 5 ccm Wasser schied sich bei starkem Kühlen 0,3 g ab. Beim Umkrystallisieren aus Wasser kamen lange, breite Prismen mit rechteckiger Endigung. Zersetzungsp. 145° (k. Th.) unter Aufschäumen.

0,1326 g Subst.: 0,1780 g CO_2, 0,0567 g H_2O. — 0,2148 g Subst.: 0,2861 g CO_2, 0,1080 g H_2O. — 0,1156 g Subst.: 18,15 ccm N (21°, 751 mm).

$C_7H_{11}O_6N_3$	Ber. C 36,0	H 4,8	N 18,0
	Gef. „ 36,6, 36,3	„ 4,8, 5,6	„ 17,6.

Sehr leicht löslich in Aceton; leicht in Methyl- und Äthylalkohol, Essigester, Äther, heißem Wasser; etwas weniger in Benzol; wenig in kaltem Wasser; nicht in

Digitized by Google

Petroläther. Kochendes Wasser oder verdünnte Säuren veränderten den Stoff nicht. Laugen spalteten schon bei Zimmertemperatur weitgehend, wobei *Nitrit* entstand, das in üblicher Weise nachgewiesen wurde.

Isobarbitursäure gab bei gleicher Umsetzung etwa 60 Proc. der ber. Menge an Isodialursäure. Diese Art zu oxydieren, hat vor der Oxydation mit Chlor oder Brom für präparative Zwecke keinen Vorteil.

1,3-Dimethyl-5,5,6-trimethoxy-dihydrouracil (IX).

Zur Gewinnung dieses interessanten Stoffes empfiehlt sich Einhalten der erprobten Versuchsbedingungen. Eine Lösung von 2 g 1,3-Dimethyl-5,5-dimethoxy-6-chlor-dihydrouracil in 100 ccm Methylalkohol wird mit der Hälfte einer Lösung von 0,16 g Natrium (ber. 0,2 g) in 20 ccm Methylalkohol versetzt und 1 Stunde unter Rückfluß am eingeschliffenen Steigrohre gekocht; nach Zugabe der anderen Hälfte wird noch eine weitere Stunde im Kochen gehalten. Nun wird bei Unterdruck auf dem Wasserbade auf etwa 10 ccm eingeengt, und die Abscheidung mit 20 ccm Wasser in Lösung gebracht. Nach vorsichtiger Neutralisation mit verdünnter Salzsäure gegen Lackmus wird filtriert und im Vakuumexsiccator eingedunstet. Der trockne Rückstand wird mit 10 ccm Methylalkohol ausgekocht, und das Filtrat auf dem Wasserbade eingeengt, bis Krystalle zu kommen beginnen. Beim Kühlen durch Eis und Kochsalz scheiden sich etwa 0,6 g ab. Das Filtrat wird stark eingeengt, mit 5—10 ccm Wasser versetzt und wieder gekühlt, wobei noch 0,5 g kommen. Die Gesamtausbeute beträgt also 55 Proc. der berechneten. In gleicher procentischer Ausbeute kann der Stoff auch aus der Bromverbindung erhalten werden, wenn 2 g mit 0,14 g Natrium (ber. 0,16) in gleicher Weise umgesetzt werden. Statt mit Methylalkohol kann der Trimethyläther auch durch vorsichtige Vakuumdestillation von Natriumhalogenid getrennt werden. Umkrystallisieren aus Methylalkohol gab Prismen mit domatischer Endigung; bei langsamer Krystallabscheidung große, flächenreiche Kry-

Digitized by Google

stalle. Schmelzp. 132° (k. Th.). Auch entwässerter Äthylalkohol eignet sich als Krystallisationsmittel.

0,0847 g Subst.: 0,1436 g CO_2, 0,0520 g H_2O. — 0,0770 g Subst.: 8,5 ccm N (20°, 756 mm). — 0,2833 g Subst.: 0,8082 g AgJ (Zeisel).

$C_9H_{16}O_5N_2$	Ber. C 46,5	H 6,9	N 12,1	OCH_3	40,1
	Gef. „ 46,2	„ 6,9	„ 12,5	„	37,7.

Leicht löslich in Methyl- und Äthylalkohol, Aceton, Eisessig, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, Benzol; wenig in Äther, Wasser; nicht in Petroläther.

Reduktion mit Jodwasserstoff führte zur noch nicht beschriebenen *1,3-Dimethyl-isobarbitursäure*. Der Rückstand von der Methoxyl-Bestimmung wurde bei Unterdruck auf dem Wasserbade eingedampft, zweimal mit etwas Alkohol abgeraucht und mit wenig Alkohol krystallisieren gelassen. Die abgeschiedenen 0,08 g Rohprodukt gaben beim Umkrystallisieren aus wenig Methylalkohol 0,04 g Reinprodukt. Schmelzp. 198°. Lange, schmale, verfilzte Prismen mit gerader Endigung. Leicht löslich in Methyl- und Äthylalkohol; etwas weniger in Wasser, Aceton, Chloroform; wenig in Benzol; nicht in Petroläther.

0,0331 g Subst.: 5,3 ccm N (18°, 740 mm).

$C_6H_8O_3N_2$	Ber. N 17,9	Gef. N 17,9.

Einwirkung von Ketonreagenzien auf Isodialursäure und Abkömmlinge von ihr.

(Bearbeitet von Herrn Dr. P. Nachtwey.)

Isobarbitursäure wirkte weder auf Phenylhydrazin, noch auf Semicarbazid. Durch Aufkochen von feingepulverter Isobarbitursäure mit 300 ccm Wasser und Filtrieren wurde eine Lösung bereitet, die etwa 0,5 g Isobarbitursäure enthielt. Solche Lösungen gaben weder mit 0,5 g Semicarbazid-hydrochlorid, noch mit 0,5 g Phenylhydrazin in essigsaurer Lösung ein Umsetzungsprodukt. Vielmehr krystallisierte langsam Isobarbitursäure unverändert aus; nach einer Woche konnte die Hauptmenge zurückerhalten werden. Auch ein Oxim war aus Isobarbitursäure nicht zu gewinnen.[1])

Isodialursäureoxim-anhydrid. Eine lauwarme Lösung von 0,5 g Isodialursäure in 4 ccm Wasser wurde mit 0,7 g

[1]) R. Behrend u. O. Roosen, A. 251, 240 (1889).

Digitized by Google

Hydroxylamin-hydrochlorid (etwas mehr als 3 Mol.) versetzt, sofort filtriert und mit 1 Tropfen konz. Salzsäure gemischt. Bald kamen einheitliche Büschel farbloser, seidig glänzender Nädelchen. Das schwach halogenhaltige Rohprodukt (Zersetzungsp. 200—210°) wurde durch Verreiben mit warmem Methylalkohol gereinigt, wodurch der Zersetzungspunkt auf etwa 295° (k. Th.) stieg; Bräunung von 175° ab. Ein Umkrystallisieren gelang nicht.

0,1209 g Subst. lufttrocken: 0,1356 g CO_2, 0,0332 g H_2O. — 0,1108 g Subst. lufttrocken: 0,1236 g CO_2, 0,0302 g H_2O. — 0,1662 g Subst. lufttrocken: 38,8 ccm N (19°, 752 mm).

$C_4H_5O_4N_3$	Ber. C 30,2	H 3,2	N 26,4
	Gef. „ 30,6, 30,4	„ 3,1, 3,0	„ 26,5.

Ein *keto*-Isobarbitursäureoxim-monohydrat würde verlangen: C 29,8, H 4,4, N 26,1.

Leicht löslich in heißem Wasser, kaum in Alkohol. Kochende verdünnte Schwefelsäure, verdünnte Salzsäure oder konz. Salzsäure gaben hellgelbe Lösungen, die mit Ferrichlorid keine Rotfärbung (Probe auf Isobarbitursäure), wohl aber mit Bariumhydroxyd einen bald violett werdenden Niederschlag (Probe auf Isodialursäure) gaben.

Zum Vergleiche wurde auch das Isodialursäureoxim-monohydrat von Behrend und Roosen dargestellt. Der Beschreibung entsprechend, Büschel glänzender, derber, flacher Prismen, meist mit dachförmigem Ende. Die Rötung, die bei 110° auftreten soll, wurde nicht beobachtet; wohl aber Bräunung bei etwa 130°. Ein frisches Präparat wies den Zersetzungsp. 200° auf, doch ist dieser von der Erhitzungsgeschwindigkeit und vom Alter des Präparates abhängig.

Phenylhydrazon der Isodialursäure. Eine Lösung von 1 g Isodialursäure in 30 ccm Wasser begann bald nach Zugabe einer Lösung von 0,6 g Phenylhydrazin in 6 ccm 50-proc. Essigsäure ein goldgelbes Umsetzungsprodukt abzuscheiden. Nach $^1/_2$ Stunde wurde 0,9 g Rohprodukt als kleine kuglige Aggregate abfiltriert. Manchmal schied sich bei längerem Stehen der Mutterlauge ein reineres Produkt als deutliche, spröde Kryställchen vom Zersetzungsp. 270° ab. Das amorphe Rohprodukt, das 25,0—25,8 Proc. N enthielt, ließ sich reinigen durch Verreiben mit lauwarmem Methylalkohol, wobei ein Teil in Lösung ging. Aus dem

Digitized by Google

rotbraunen Auszuge kamen beim Abkühlen langsam undeutliche Kryställchen, die von 240° ab sinterten und gegen 260° (k. Th.) unter Hellbraunfärbung Zersetzung erfuhren. Durch Wiederholen mit dem Rückstande ließ sich die Hauptmenge in Krystalle überführen. Wenig löslich in den üblichen Lösungsmitteln.

0,1054 g Subst.: 0,1987 g CO_2, 0,0431 g H_2O. — 0,1421 g Subst.: 30,1 ccm N (18°, 745 mm).

$C_{10}H_{10}O_3N_4$	Ber. C 51,3	H 4,3	N 23,9
	Gef. „ 51,4	„ 4,6	„ 23,9.

Das gleiche Phenylhydrazon entstand entsprechend aus 5,5-Dimethoxy-6-oxy-dihydrouracil.

Phenylhydrazon der 1,3-Dimethyl-isodialursäure. Lösungen von 0,5 g 1,3-Dimethyl-5,5-dimethoxy-6-chlor-dihydrouracil in 16 ccm 50-proc. Alkohol und von 0,25 g Phenylhydrazin in 2 ccm 50-proc. Essigsäure gaben 0,4 g gelbe, schmale Prismen. Zersetzungsp. 148° (k. Th.) unter Rötung.

0,0972 g Subst.: 19,2 ccm N (17°, 767 mm).

$C_{12}H_{14}O_3N_4$ Ber. N 21,4 Gef. N 23,0.

p-Nitro-phenylhydrazon der Isodialursäure. Aus Lösungen von 1 g Isodialursäure und von 1 g p-Nitro-phenylhydrazin-hydrochlorid in je 30 ccm Wasser schieden sich bald nach dem Mischen und Versetzen mit 3 Tropfen konz. Salzsäure rotbräunliche, kleine kugelige Krystallaggregate, etwa von der Form der Isobarbitursäure, ab. Am nächsten Tage wurde 1,4 g, d. h. über 90 Proc. der ber. Menge, abgesogen. Zersetzungspunkt etwa 170—180° unter Schwärzung. Ein solches Rohprodukt enthielt 45,7 Proc. C, 3,7 Proc. H, 26,2 Proc. N. Es ließ sich reinigen durch Verreiben mit warmem Methylalkohol und Absaugen. Jetzt gab die Analyse 44,2 Proc. C, 3,5 Proc. H. Zersetzungspunkt etwa 220 bis 230° unter Schwärzung. Ein wesentlich reineres Produkt krystallisierte aus den methylalkoholischen Auszügen beim Abkühlen als ockergelbe, feine Nädelchen. Zersetzungsp. 278°, unter starkem Aufschäumen und Rötung.

0,1030 g Subst.: 0,1632 g CO_2, 0,0318 g H_2O.

$C_{10}H_9O_5N_5$	Ber. C 43,0	H 3,3	
	Gef. „ 43,2	„ 3,5.	

Wenig löslich außer in Methylalkohol auch in Eisessig, Benzol; etwas mehr in Äthylalkohol.

Derselbe Stoff entstand in gleicher Weise aus dem Dimethyläther der Isodialursäure, was für Stellung beider Methoxyle in 5 spricht.

Digitized by Google

Semicarbazon der Isodialursäure. Eine filtrierte Lösung von 1 g Isodialursäure und 0,62 g Semicarbazid-hydrochlorid in 15 ccm Wasser schied nach Versetzen mit 1 Tropfen konz. Salzsäure bald das Semicarbazon als hellbräunliche, kugelige Aggregate von Mikrokryställchen, etwa wie Isobarbitursäure, ab. Ein Umkrystallisieren gelang nicht. Schwache Bräunung von 180° ab; die Farbe vertiefte sich, aber bis 290° war weder Schmelz- noch Zersetzungspunkt wahrzunehmen.

0,1275 g Subst.: 0,1389 g CO_2, 0,0419 g H_2O. — 0,1268 g Subst.: 38,8 ccm N (17°, 741 mm).

$C_5H_7O_4N_5$	Ber.	C 29,8	H 3,5	N 34,8
	Gef.	„ 29,7	„ 3,7	„ 34,4.

Veresterung der Isodialursäure und Isobarbitursäure mit Essigsäure.

Isodialursäure löste sich in der 10 fachen Menge kochendem Essigsäureanhydrid. Beim Eindunsten blieb ein sirupöses Produkt, das sich im Einklange mit den Angaben von R. Behrend und O. Roosen nicht krystallisieren ließ. Ihr *Dimethyläther* krystallisierte aus seiner Lösung in Essigsäureanhydrid unverändert wieder aus.

Ber.	C 37,9	H 5,3	N 14,7
Gef.	„ 38,7	„ 5,6	„ 14,2.

Dagegen erfolgte Umsetzung, als Acetylchlorid auf ihn zur Einwirkung gebracht wurde.

5-Acetoxy-6-chlor-uracil (X).

1 g 5,5-Dimethoxy-6-oxy-dihydrouracil wurde mit 2 g frisch destilliertem Acetylchlorid im Rohre 4 Stunden im Wasserbade erhitzt. Beim Öffnen zeigte sich beträchtlicher Druck. Die Krystallmasse wurde auf Ton abgepreßt (0,95 g) Derbe Prismen, an denen vielfach fast rechte Winkel auftraten; nach dem Umkrystallisieren aus Alkohol und Essigester mikroskopisch kleine Prismen. Aus Wasser kamen größere, wohlausgebildete Prismen mit Doma. Zersetzungspunkt 260° (k. Th.). Derselbe Stoff entstand bei 4 stündigem Erhitzen von 1,5 g Isodialursäure mit 3 g Acetylchlorid im Rohre auf 100°. Rohausbeute 1,5 g; durch Umkrystallisieren aus Methylalkohol wurde 0,9 g reines Produkt erhalten.

Digitized by Google

0,1712 g Subst.: 0,2197 g CO_2, 0,0500 g H_2O, 0,0295 g Cl. — 0,1509 g Subst.: 17,8 ccm N (17°, 758 mm). — 0,0932 g Subst.: 11,3 ccm N (18°, 753 mm).

$C_6H_5O_4N_2Cl$	Ber.	C 35,2	H 2,5	N 13,7	Cl 17,3
	Gef.	„ 35,0	„ 3,3	„ 13,6	„ 17,2
		—	—	„ 13,8	—

Löslich in Wasser, Methyl- und Äthylalkohol, Eisessig; weniger in kaltem Wasser, Aceton, Essigester; nicht merklich in Chloroform, Benzol, Petroläther. Wasser zersetzte auch bei einer Kochdauer von mehreren Minuten nicht. Verdünnte Natronlauge wirkte bei Zimmertemperatur nur wenig ein. Beim Ansäuern fiel die Hauptmenge unverändert wieder aus; nur war etwas Isobarbitursäure beigemengt. Reichlich entstand diese, wenn die alkalische Lösung aufgekocht wurde, wobei sie sich bräunte, und dann angesäuert wurde: jetzt schied sich reichlich *Isobarbitursäure* ab von der typischen Krystallform und dem Zersetzungsp. 340°. Diese Umsetzung und das Plus im Wasserstoffgehalte könnten zu der Anschauung führen, daß ein 5-Acetoxy-6-chlor-dihydrouracil vorliegt, das aus Isodialursäure unter Reduktion entstanden wäre. Die folgenden Umsetzungen sprechen besser für die von uns gewählte Formulierung.

5-Oxy-6-chlor-uracil (XI).

0,5 g Acetylverbindung wurde mit 1,5 g konz. Schwefelsäure oder konz. Salzsäure vorsichtig erwärmt, bis das Schäumen nachließ. Die klare, gelbliche Lösung wurde gekühlt, mit 15 ccm Wasser verdünnt, und weiter mit Eis gekühlt. Nach $^1/_2$ Stunde wurden 0,38 g kleine, derbe, vielflächige Krystalle abgesogen, d. h. 95 Proc. der berechneten Ausbeute. Umkrystallisiert wurde aus Wasser. Rötlichfärbung von etwa 270° ab; von 300° ab Zersetzung ohne Schäumen.

0,1460 g Subst.: 0,1586 g CO_2, 0,0330 g H_2O, 0,0311 g Cl. — 0,1267 g Subst.: 19,0 ccm N (17°, 753 mm).

$C_4H_3O_3N_2Cl$	Ber.	C 29,5	H 1,9	N 17,2	Cl 21,8
	Gef.	„ 29,6	„ 2,5	„ 17,2	„ 21,3.

Löslich in heißem Wasser, Methyl- und Äthylalkohol, Eisessig; wenig in kaltem Wasser, Essigester, Äther; nicht merklich in Chloroform, Benzol, Petroläther.

Digitized by Google

Überführung in Alloxan. Eine Probe 5-Oxy-6-chlor-uracil oder seiner Acetyl-Verbindung wurde mit Wasser und einigen Tropfen Brom übergossen. Sie löste sich beim Umrühren. Beim Eindunsten im Vakuumexsiccator krystallisierte *Alloxan*, das an Krystallform, Zersetzungstemperatur, Rötung der Haut, der Reaktion mit Ferrosulfat und Ammoniak und der Reduktion zu Alloxantin erkannt wurde.

Reduktion zu Isobarbitursäure. Wir hatten längere Zeit Zweifel, ob unser Stoff als 5-Oxy-6-chlor-uracil $C_4H_3O_3N_2Cl$ oder als 5-Oxy-6-chlor-dihydrouracil $C_4H_5O_3N_2Cl$ aufzufassen sei. Namentlich sprach der oben beschriebene Übergang mit Lauge in Isobarbitursäure für die zweite Formel, aus der dabei Chlorwasserstoff abgespalten sein konnte, während die Bildung und die weiteren Umsetzungen des Stoffes durch die erste Formulierung besser erklärt wurden. Zum Entscheid stellte Herr Dr. P. Nachtwey einige Versuche an, die einen unmittelbaren Ersatz des Chlors in Stellung 6 durch Wasserstoff erstrebten.

5-Oxy-6-chlor-uracil, das sich in kochender Eisessiglösung nicht veränderte, wurde in Eisessig gelöst, und diese Lösung mit etwas Zinkstaub 5 Minuten gekocht. Nach Verdünnen mit Wasser krystallisierte aus dem Filtrate — zweckmäßig nach Zugabe einiger Tropfen Salzsäure — beim Abkühlen *Isobarbitursäure.*

Die so erhaltene Isobarbitursäure wurde erkannt an ihrem Verhalten gegen Ferrichlorid: in verdünnter essigsaurer Lösung erfolgte zunächst tiefdunkelblaue Färbung, die nach etwa 1 Minute sich zu einem unreinen Grün aufhellte und später in Hellgelb überging. Ebenso verhält sich Isobarbitursäure in verdünnter Essigsäure, während bei Verwendung von Eisessig das Blau bestehen blieb. Gegen Silbernitrat verhält sich Isobarbitursäure ebenso wie Oxychlor-uracil: es erfolgt alsbald Oxydation unter Abscheidung von Silber, im zweiten Falle nach vorheriger Bildung von etwas Silberchlorid.

Ein geringer Unterschied schien zwischen unserem Reduktionsprodukte und Isobarbitursäure in der Krystallform zu bestehen. Nach Ansäuern einer ammoniakalischen Lösung schied sich Isobarbitursäure regelmäßig in kugeligen Vereinigungen feiner Nädelchen ab, während unser Reduktionsprodukt kugelige Vereinigungen kleiner Prismen lieferte.

Digitized by Google

Der Unterschied verschwand aber, als Isobarbitursäure einer gleichen Vorbehandlung unterzogen wurde, nämlich einem Erwärmen mit Zinkstaub in essigsaurer Lösung, wobei offenbar eine Spur Beimengung entfernt wurde. Eine fachmännische Untersuchung zeigte jetzt, daß beide Präparate vollkommen gleich aussahen; doppelbrechend. Für eine Krystallbestimmung waren sie zu klein und zu wenig deutlich ausgebildet.

5-Oxy-5,6-dimethoxy-6-chlor-dihydrouracil (XII).

In ein Gemisch von 2 g der Acetylverbindung von Oxy-chlor-uracil und 8 ccm Methylalkohol wurde Chlor geleitet. Die unter beträchtlicher Erwärmung in 3 Minuten entstandene Lösung wurde bei gelinder Wärme stark eingeengt. Nach Zugabe von 2 Tropfen Wasser wurden die abgeschiedenen Krystalle abgesogen. Ausbeute 1,2 g. Umkrystallisiert wurde aus Methyl- oder Äthylalkohol, wobei infolge starker Löslichkeit Verluste nicht zu vermeiden waren. Kleine, derbe Krystalle von rhombischem Umrisse. Von 140° ab gelblich; bei 160° Zersetzungsbeginn; von 230° rotbraun; bei etwa 260° starkes Aufschäumen.

0,1356 g Subst.: 0,1571 g CO_2, 0,0410 g H_2O. — 0,0920 g Subst.: 10,1 ccm N (16°, 756 mm). — 0,1713 g Subst.: 0,1107 g AgCl.

$C_6H_9O_5N_2Cl$	Ber.	C 32,1	H 4,0	N 12,5	Cl 15,8
	Gef.	„ 31,6	„ 3,4	„ 12,7	„ 16,0.

Sehr leicht löslich in Methyl- und Äthylalkohol, Eisessig; leicht in Essigester, Äther; weniger in kaltem Wasser, Chloroform; wenig in Benzol, Petroläther. Kochendes Wasser führte in *Alloxan* über.

Diacetyl-isodialursäure.

In ein Gemisch von 2 g fein gepulverter Isobarbitursäure, 50 ccm Eisessig und einigen Tropfen Essigsäureanhydrid wurde während 10 Minuten Chlor geleitet, wobei sich fast alles unter geringer Wärmeabgabe löste. Das Filtrat wurde im Vakuumexsiccator neben Kaliumhydroxyd eingeengt. Dabei schieden sich 2 g Umsetzungsprodukt aus. Umkrystallisiert wurde aus Eisessig. Zersetzungsp. 118°.

Digitized by Google

0,1278 g Subst.: 0,1770 g CO_2, 0,0560 g H_2O. — 0,4154 g Subst.: 40,1 ccm N (20°, 759 mm).

$C_8H_{10}O_7N_2$	Ber.	C 39,0	H 4,1	N 11,4
	Gef.	„ 37,8	„ 4,9	„ 11,0.

Leicht löslich in Alkohol, Aceton, Essigester; nicht merklich in Benzol, Äther, Petroläther. Wasser löste unter Zersetzung. Mit Harnstoff wurde in üblicher Weise Harnsäure erhalten, wodurch die Zugehörigkeit des Stoffes zur Reihe der Isodialursäure erwiesen ist.

Acetyl- und Diacetyl-isobarbitursäure.

2 g fein gepulverte Isobarbitursäure lösten sich in 20 ccm kochendem Essigsäureanhydrid in etwa 5 Minuten. Aus dem braunen Filtrate krystallisierten 2,2 g *Diacetylverbindung.* Umkrystallisiert wurde aus Methyl- oder Äthylalkohol. Lange schmale, oder kurze breite, schräg oder dachförmig endigende Prismen. Schmelzp. 161° (k. Th.).

0,1086 g Subst.: 12,75 ccm N (18°, 753 mm).

$C_8H_8O_5N_2$ Ber. N 13,2 Gef. N 13,4.

Beim Umkrystallisieren aus Wasser kam quantitativ die von Behrend beschriebene[1]) *Monoacetylverbindung der Isobarbitursäure.* Breite, viereckige Platten mit anscheinend rechten Winkeln; oft fast quadratisch. Zersetzungspunkt bei 260° ohne Schmelzen.

0,1131 g Subst.: 16,6 ccm N (18°, 749 mm).

$C_6H_6O_4N_2$ Ber. N 16,5 Gef. N 16,5.

Oxydation zu Isodialursäure. Beim Einleiten von Chlor in ein Gemisch von Isobarbitursäure-acetylester und der 5-fachen Menge warmem Wasser erfolgte bald Lösung. Etwas länger dauerte es, wenn bei Zimmertemperatur chloriert wurde. Aus dem Filtrate krystallisierte reichlich Isodialursäure, die an Zersetzungspunkt und Analyse erkannt wurden.

Wurde in gleicher Weise mit Methylalkohol chloriert, so entstand *5,5-Dimethoxy-6-oxy-dihydrouracil.*

Schließlich wurde die Diacetylverbindung in der 50-fachen Menge Eisessig der Einwirkung von Chlor unterworfen, wobei bis zum schwachen Sieden erhitzt wurde. Aus der Lösung krystallisierte die Diacetylverbindung beim Abkühlen unverändert wieder aus. Es war somit nicht gelungen, den Triacetylester der Isodialursäure zu erhalten.

[1]) R. Behrend u. O. Roosen, A. 251, 240 (1889).

Digitized by Google

Haftfestigkeit organischer Radikale und Reaktionsfähigkeit. II.

Verseifung von Estern, Addition von Schwefelwasserstoff an Nitrile und Umwandlung von Alkylchloriden in Äther;

von *Karl Kindler.*

[Aus dem Chemischen Staatsinstitut, Hamburg, Universität.]

(Eingelaufen am 22. Dezember 1926.)

Vor kurzem habe ich eine neue, bequeme Methode beschrieben[1]), die gestattet, auf Grund der Verseifungsgeschwindigkeit von Estern und der Additionsgeschwindigkeit von Schwefelwasserstoff an Nitrile, auf die Haftfestigkeit organischer Radikale gegenüber der Carbäthoxyl- und Nitrilgruppe zu schließen. Auf diesem Wege sind bisher ausschließlich Aryle untersucht. Ich habe nunmehr, nach der Beschäftigung mit einer Reihe weiterer Aryle, auch die Haftfestigkeit von Radikalen der aliphatischen und aliphatisch-aromatischen Reihe gegenüber der Carbäthoxylgruppe und in einigen Fällen auch gegenüber den Liganden CN und Cl studiert.

1. Haftfestigkeit von Arylen.

Zu den Haftfestigkeitswerten von Arylen, die ich früher[1]) mitgeteilt habe, füge ich heute folgende hinzu:

Vorliegendes Radikal R	Haftfestigkeit von R gegenüber $COOC_2H_5$, bezogen auf $C_6H_5 = 100$
p-$C_2H_5 . C_6H_4$	221
p-$C_6H_5 . C_6H_4$	91,4
p-$CH_3S . C_6H_4$	126
m-$CH_3O . C_6H_4$	83,5
3,4-$CH_2O_2 : C_6H_3$	241

[1]) A. 450, 1 (1926).

Digitized by Google

Aus diesen Zahlen ersieht man, bei Berücksichtigung des von mir an anderer Stelle[1]) mitgeteilten Haftfestigkeitswertes von p-Tolyl, daß alkylsubstituierte Aryle nach zunehmender Haftfestigkeit folgendermaßen zu ordnen sind:

$$p\text{-}C_6H_5.C_6H_4 \longrightarrow p\text{-}CH_3.C_6H_4 \longrightarrow p\text{-}C_2H_5.C_6H_4.$$

Diese Anordnung steht im Einklang mit der früher[1]) von mir aufgefundenen Tatsache, daß Aryle der allgemeinen Formel $X.C_6H_4$ an negativen Liganden um so fester haften, je mehr der negative Charakter dieser Radikale durch den Substituenten X geschwächt wird. X schwächt aber den negativen Charakter um so mehr, je positiver es ist. Ein Maß für den positiven Charakter des betreffenden X in $X.C_6H_4$ gewinnt man, für den Fall, daß X ein Alkyl, z. B. CH_3, C_2H_5 oder C_6H_5 ist, aus dem Vergleich der Dissoziationskonstanten von Ammoniumbasen mit X als Liganden am Stickstoff. Mithin müssen die Dissoziationskonstanten von Basen der allgemeinen Formel $[X.NH_3]OH$ und die Werte für die Haftfestigkeit von Arylen der allgemeinen Formel $p\text{-}X.C_6H_4$ im gleichen Sinne zunehmen. Das trifft tatsächlich zu, wie die folgende Gegenüberstellung beweist:

X	Haftfestigkeit von $p\text{-}X.C_6H_4$ gegenüber $COOC_2H_5$, bezogen auf $C_6H_5 = 100$	Dissoziationskonstanten von $[X.NH_3]OH$ bei 25° k
C_6H_5	91,4	$4{,}6 \cdot 10^{-10}$ [2])
CH_3	214	$5{,}0 \cdot 10^{-4}$ [3])
C_2H_5	221	$5.6 \cdot 10^{-4}$ [3])

Von den Arylen der Zusammenstellung von S. 90 liegt hinsichtlich der Haftfestigkeit nur für das p-Diphenyl in der Literatur eine zahlenmäßige Angabe vor. Die Haftfestigkeit dieses Radikals liegt nach Schönberg[4]) zwischen 0,95 und 1,12 oder, wenn man C_6H_5 nicht gleich 1 sondern, wie ich es tat, gleich 100 setzt, zwischen 95 und 112. Der von mir gefundene Wert 91,4 stimmt demnach gut mit Schönbergs Zahlen überein.

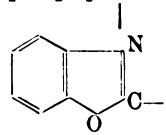
[1]) A. a. O. [2]) Lundén, Ph. Ch. **54**, 532 (1906).
[3]) Bredig, Ph. Ch. **13**, 294 (1894). [4]) B. **58**, 580 (1925).

Digitized by Google

Der Haftfestigkeitswert von m-Methoxyphenyl verhält sich zu dem von p-Methoxyphenyl, den ich bereits früher[1]) mitgeteilt habe, wie 100 zu 556. Es haftet also an der Carbäthoxylgruppe das Aryl mit dem Substituenten in m-Stellung wesentlich lockerer als das gleiche Aryl mit dem gleichen Substituenten in p-Stellung. Mithin liegen die Verhältnisse hier analog wie beim m- bzw. p-Methyl-, Amino-, Chlor-, Brom- und Jodphenyl.[1]) Es ist daher verständlich, daß im Falle des Anisols der neu eintretende Substituent vorwiegend die o- und p-Stellung aufsucht. Denn hier sind dieselben Gründe maßgebend, wie ich sie bei dem Ablauf von Kernsubstitutionen bei anderen monosubstituierten Benzolen, nämlich dem Toluol, Anilin, Chlor-, Brom- und Jodbenzol aufgezeigt habe.[1])

II. Haftfestigkeit von Alphylen.

Über die Haftfestigkeit von Methyl und Äthyl am Kohlenstoffatom findet man in der Literatur voneinander abweichende Angaben. Nach den Ergebnissen, die H. Meerwein[2]) mit seiner Pinakonmethode, sowie S. Skraup und M. Moser[3]) mit ihrer Oxazolmethode erzielt haben, haftet CH_3 fester als C_2H_5. Gerade umgekehrt liegen die Verhältnisse nach den Untersuchungen J. v. Brauns.[4])

Diese Unstimmigkeit ist vielleicht darauf zurückzuführen, daß bei jeder der drei erwähnten Arbeiten die Haftfestigkeit der beiden Alphyle (CH_3, C_2H_5) gegenüber verschiedenen Liganden [nämlich Meerwein gegenüber $CH_3.C(OH).C(OH)(C_2H_5)_2$, $C_2H_5.C(OH).C(OH)(CH_3)_2$, Skraup und Moser gegenüber  und v. Braun gegenüber p-$Cl.CH_2.C_6H_4$] bestimmt wurde.

Von der Natur des Liganden hängt aber die Haftfestigkeitsreihenfolge im hohen Maße ab. So konnte ich

[1]) A. a. O.
[2]) A. **419**, 121 (1919).
[3]) B. **55**, 1080 (1922).
[4]) A. **436**, 299 (1924).

Digitized by Google

zeigen[1]), daß bei Arylen die Haftfestigkeitsreihenfolge gegenüber negativen Liganden umgekehrt ist wie gegenüber positiven.

Bei den Untersuchungen der vorliegenden Arbeit handelt es sich um die Haftfestigkeit von CH_3 und C_2H_5 gegenüber der negativen Carbäthoxylgruppe. An ihr haftet Äthyl fester als Methyl. Zu der gleichen Haftfestigkeitsreihenfolge ist, wie ich im voranstehenden bereits erwähnte, J. v. Braun gelangt. Eine derartige Übereinstimmung war zu erwarten, da bei v. Brauns Versuchen die Haftfestigkeit ebenfalls gegenüber einem Atomkomplex mit *negativen* Valenzfeld bestimmt wurde.

Wesentlich lockerer als die beiden soeben besprochenen Radikale haftet, nach den Ergebnissen der in dieser Arbeit geschilderten Versuche, das Wasserstoffatom an der Carbäthoxylgruppe, während Alphyle mit mehr als zwei Kohlenstoffatomen fester haften. Es nimmt also die Haftfestigkeit von Resten aliphatischer Kohlenwasserstoffe mit der Länge der Kohlenstoffkette zu. Allerdings ist eine deutliche Zunahme nur bis zum Propyl zu beobachten. Die Radikale Butyl, Pentyl, Hexyl und Heptyl zeigten nahezu die gleiche Haftfestigkeit.

Die Haftfestigkeit von Alphylen gegenüber anderen negativen Liganden, wie CN, Br und J ist ähnlich wie gegenüber der negativen Carbäthoxylgruppe. Die nachstehende Zusammenstellung veranschaulicht diese Tatsache. — Die Haftfestigkeitswerte der ersten beiden Kolumnen der erwähnten Zusammenstellung wurden von mir bestimmt. Die Haftfestigkeitswerte der beiden nächsten Kolumnen wurden errechnet[2]) und zwar auf Grund der Konstanten, die M. Conrad und C. Brückner[3])

---

[1]) a. a. O.

[2]) Bei der Berechnung der Haftfestigkeit von Radikalen gegenüber Halogenatomen ging ich von der Annahme aus, daß sich die Werte für die Haftfestigkeit umgekehrt verhalten, wie die Konstanten für die Reaktionsgeschwindigkeit bei der Umsetzung von Alkylhalogeniden mit Natriumäthylat.

[3]) Ph. Ch. 4, 649 (1889).

Digitized by Google

bei der Umsetzung von Alphylhalogeniden mit Natriumäthylat gefunden haben.

Vorliegendes Radikal R	Haftfestigkeit von R (bezogen auf $CH_3 = 100$) [1] gegenüber			
	$COOC_2H_5$	CN	Br	J
CH_3	100	—	100	100
$CH_3.CH_2$	213	213 [1])	2466	1267
$CH_3.CH_2.CH_2$	364	356 [1])	7990	3613

III. Haftfestigkeit von Alpharylen.

Nach dem Vorschlage Vorländers[2]) bezeichnet man arylsubstituierte Alphyle als Alpharyle. Durch den Eintritt eines solchen negativen Substituenten wird das positive Valenzfeld der Alphyle geschwächt. Daher müssen Alpharyle an der negativen Carbäthoxylgruppe lockerer haften als die zugehörigen Alphyle. Daß dies zutrifft, ersieht man aus der folgenden Tabelle:

Vorliegendes Radikal R	Haftfestigkeit von R gegenüber $COOC_2H_5$, bezogen auf $CH_3 = 100$
CH_3	100
$C_6H_5.CH_2$	76
$CH_3.CH_2$	213
$C_6H_5.CH_2.CH_2$	140
$CH_3.CH_2.CH_2$	364
$C_6H_5.CH_2.CH_2.CH_2$	242

Durch die Zahlen dieser Tabelle wird auch bewiesen, daß die Haftfestigkeit bei Alpharylen ähnlich wie bei

[1]) Ein Vergleich der Radikale Äthyl und Propyl mit Methyl hinsichtlich der Haftfestigkeit gegenüber der Nitrilgruppe war nicht möglich. Denn die Umsetzungsgeschwindigkeit von Acetonitril mit Schwefelwasserstoff konnte mit Sicherheit nicht gemessen werden. Um die Haftfestigkeit von Äthyl und Propyl auch in dieser Reihe vergleichen zu können, habe ich den Haftfestigkeitswert von Äthyl gegenüber der CN-Gruppe gleich dem gegenüber der $COOC_2H_5$-Gruppe gesetzt.

[2]) J. pr. 59, 248 (1899).

Digitized by Google

Alphylen mit der Länge der Kohlenstoffkette zunimmt. Daß dies auch auf die Alpharyle, die im C_6H_5-Rest substituiert sind, zutrifft, soll an den folgenden Beispielen gezeigt werden:

Vorliegendes Radikal R	Haftfestigkeit von R gegenüber $COOC_2H_5$, bezogen auf $C_6H_5.CH_2 = 100$
p-Cl.$C_6H_4.CH_2$	39,3
p-Cl.$C_6H_4.CH_2.CH_2$	123
p-$CH_3O.C_6H_4.CH_2$	110
p-$CH_3O.C_6H_4.CH_2.CH_2$	221

Bei gleichem aliphatischen Rest eines Alpharyls muß die Haftfestigkeit dieses Radikals von der Natur des Aryls abhängen: Je negativer das Aryl ist, desto negativer ist auch das Alpharyl, und desto geringer muß seine Haftfestigkeit an der Carbäthoxylgruppe sein. Nun ist aber, wie ich in der ersten Abhandlung gezeigt habe, ein Aryl um so negativer, je kleiner sein Haftfestigkeitswert gegenüber der Carbäthoxylgruppe ist. Mithin müssen die Haftfestigkeitswerte dieser Aryle und solcher Alpharyle, die diese Aryle als Substituenten enthalten, in dem gleichen Sinne zunehmen. Diese Gesetzmäßigkeit ist tatsächlich vorhanden, wie die nachstehenden Zahlen lehren:

Vorliegendes Aryl Ar	Haftfestigkeit[1]) gegenüber $COOC_2H_5$ von			
	Ar	Ar.CH_2	Ar.$CH_2.CH_2$	Ar.CH:CH
p-$O_2N.C_6H_4$	0,96	13,9	—	10,2
m-$O_2N.C_6H_4$	1,61	—	—	13,3
p-Cl.C_6H_4	23,1	39,3	66,5	49,5
C_6H_5	100	100	100	100
p-$CH_3.C_6H_4$	214	108,7	—	141
3,4-$CH_2.O_2.C_6H_4$	241	—	104	173
p-$CH_3O.C_6H_4$	467	110	119	239
p-$H_2N.C_6H_4$	4298	196	—	—

[1]) Bei der Berechnung dieser Haftfestigkeitswerte wurde die Haftfestigkeit von C_6H_5 bzw. von dem C_6H_5-haltigen Radikal = 100 gesetzt.

Digitized by Google

In analoger Weise wie gegenüber der Carbäthoxylgruppe ändert sich die Haftfestigkeit von Alpharylen auch gegenüber der Nitrilgruppe und dem Chloratom:

Vorliegendes Radikal R	Haftfestigkeit von R (bezogen auf $C_6H_5.CH_2$ = 100) gegenüber		
	$COOC_2H_5$	CN	Cl
$C_6H_5.CH_2$	100	100	100
$C_6H_5.(CH_2)_2$	185	221	1261
$C_6H_5.(CH_2)_3$	320	267	8778
p-Cl.$C_6H_4.CH_2$	39,3	37,8	54,7

Also gleichen auch in dieser Hinsicht die Alpharyle den Alphylen.

Wie durch die Zahlen der Tabelle auf S. 95 bewiesen wird, nimmt die Haftfestigkeit von Arylen und Styrylen gegenüber der Carbäthoxylgruppe nicht nur im gleichen Sinne zu, sondern es sind auch in beiden Reihen die Differenzen zwischen den einzelnen Haftfestigkeitswerten beträchtlich groß. Man kann daher von der Haftfestigkeitsreihenfolge von Radikalen der allgemeinen Formel Ar.CH:CH mit Sicherheit auf die ihrer jeweiligen Liganden Ar gegenüber der gleichen Gruppe $—COOC_2H_5$ schließen. Schließt man so bei o-substituierten Styrylen, so bekommt man einen Einblick in die Haftfestigkeit der in diesen Styrylen vorhandenen o-substituierten Aryle.

Das ist wichtig, weil man die Haftfestigkeit dieser aromatischen Radikale nicht direkt auf Grund der Verseifungskonstanten von o-substituierten Benzoesäureestern beurteilen kann. Denn bei diesen Estern hängt die Reaktionsgeschwindigkeit nicht nur von der Haftfestigkeit des Aryls, sondern auch von der sterischen Hinderung ab. Diese Komplikation liegt aber nicht mehr vor bei der Verseifung von o-substituierten Zimtsäureestern wegen der großen Entfernung des o-Substituenten von dem $—COOC_2H_5$.

Nun ergaben sich für Styryle mit dem gleichen Sub-

Digitized by Google

stituenten in o- und p-Stellung ähnliche Haftfestigkeitswerte:

Vorliegendes Radikal R	Haftfestigkeit von R gegenüber $COOC_2H_5$, bezogen auf $C_6H_5.CH:CH = 100$
p-Cl.C_6H_4.CH:CH	49,5
o-Cl.C_6H_4.CH:CH	50,2
p-$CH_3O.C_6H_4$.CH:CH	239
o-$CH_3O.C_6H_4$.CH:CH	266

Schließt man von dieser Haftfestigkeit der o- und p-substituierten Styryle auf die von o- und p-substituierten Aryle, so findet man meine früher ausgesprochene Vermutung erhärtet, daß Aryle mit dem gleichen Substituenten in o- und p-Stellung ähnliche Haftfestigkeiten besitzen. — Analog wie bei den beiden angeführten Beispielen dürften die Verhältnisse liegen, wenn der Substituent Chlor durch andere Halogenatome ersetzt wird oder wenn an die Stelle der Methoxylgruppe andere positive[1]) Liganden treten.

Größer als bei den Chlor- und Methoxystyrylen war die Differenz zwischen dem Haftfestigkeitswert des o- und p-Derivates bei den Nitrostyrylen. Bei diesen Radikalen stand hinsichtlich der Haftfestigkeit das o Produkt dem m-Produkt näher als dem p-Produkt:

Vorliegendes Radikal R	Haftfestigkeit von R gegenüber $COOC_2H_5$, bezogen auf $C_6H_5.CH:CH = 100$
p-$O_2N.C_6H_4$.CH:CH	10,2
o-$O_2N.C_6H_4$.CH:CH	12,5
m-$O_2N.C_6H_4$.CH:CH	13,3

Die gleiche Haftfestigkeitsreihenfolge wie die drei Nitrostyryle müssen nach dem oben Gesagten die zugehörigen drei Nitrophenyle zeigen.

[1]) Über die Einteilung von Liganden in positive und negative vgl. die erste Abhandlung.

Digitized by Google

IV. Haftfestigkeit und Acidität.

Wie ich zeigen konnte[1]), nimmt bei aromatischen Carbonsäuren die Haftfestigkeit der Aryle und die Haftfestigkeit des Carboxylwasserstoffatoms im gleichen Sinne zu und ab. Analog liegen nach meinen Beobachtungen die Verhältnisse bei den aliphatischen und aliphatisch-aromatischen Carbonsäuren. Für deren einfachste Vertreter beweist das die folgende Gegenüberstellung:

Mit COOH verbundenes Radikal R	Haftfestigkeit von R gegenüber $COOC_2H_5$, bezogen auf $CH_3 = 100$	Dissoziationskonstanten von R.COOH bei 25° $k.10^5$
H	weit kleiner als 100	214[2])
CH_3	100	18,0[2])
C_2H_5	213	13,4[2])
$C_6H_5.CH_2$	75	55,6[2])
$C_6H_5.(CH_2)_2$	140	22,7[2])

Aliphatische Carbonsäuren mit einer geraden Kette von fünf, sechs, sieben und acht C-Atomen besitzen etwa die gleiche Dissoziationskonstante von annähernd $1{,}5.10^{-5}$. Diese Tatsache harmoniert gut mit meinem Ergebnis, daß die Alphyle dieser Säuren nahezu die gleiche Haftfestigkeit gegenüber der negativen Carbäthoxylgruppe besitzen. Sie beträgt auf CH_3 gleich 100 bezogen etwa 370.

Unverständlich bleibt bisher das Verhalten der Buttersäure. Sie reagiert nämlich stärker sauer als die Propionsäure. Und doch haftet Propyl fester als Äthyl. Diese Unstimmigkeit deutet darauf hin, daß in manchen Fällen die verschiedene Beweglichkeit des Carboxylwasserstoffatoms außer von der Haftfestigkeit noch von anderen Faktoren abhängt.[3]) Hierauf werde ich später in anderem Zusammenhange zurückkommen.

---

[1]) A. **450**, 5 (1926).

[2]) W. Ostwald, Ph. Ch. **3**, 174, 270 (1889).

[3]) Das trifft zweifellos auch zu für die o-substituierten Benzoesäuren, die oft wesentlich stärker sauer sind als die entsprechenden p-Verbindungen, obgleich doch, wie ich gezeigt habe, Aryle mit dem

Digitized by Google

Wie bei Carbonsäuren, so ließen sich auch bei Phenolen Beziehungen zwischen Haftfestigkeit und Acidität auffinden. Das ist verständlich, da bei Phenolen die Beweglichkeit des Hydroxylwasserstoffatoms in der unten angedeuteten Weise von der Haftfestigkeit der Aryle abhängt:

$$Ar{=}O{-}H\ ^{1}) \qquad Ar{-}O{=}H.\ ^{1})$$

Die Haftfestigkeitsreihenfolge von Arylen gegenüber der positiven[2]) Hydroxlgruppe ist genau gleich der gegenüber der ebenfalls positiven NH_2-Gruppe.[3]) Demnach nimmt die Haftfestigkeit von Arylen gegenüber der HO-Gruppe in der Richtung des Pfeiles zu. Und das gleiche gilt nach obigem Schema für die Dissoziationskonstanten der dazu gehörigen Phenole:

Haftfestigkeit der Aryle (Ar) an der Hydroxylgruppe	Dissoziationskonstanten von Ar.OH bei 25° $k.10^{12}$
C_6H_5	109[4])
p-Cl.C_6H_4	410[5])
m-O_2N.C_6H_4	5300[4])
p-O_2N.C_6H_4 ↓	↓ 70000[4])

Versuchsteil.

(Mitbearbeitet von *A. Treu*[6]) und *W. Fürst.*[6])

1. Messung der Verseifungsgeschwindigkeit von Estern.

Die Darstellung der Ester erfolgte in allen Fällen durch Umsetzung der zugehörigen Carbonsäuren mit 3-proc. äthylalkoholischer

gleichen Substituenten in o- bzw. p-Stellung eine ähnliche Haftfestigkeit besitzen.

[1]) In den obigen Formelbildern ist die Stärke der Haftfestigkeit durch die Dicke der Striche zum Ausdruck gebracht.

[2]) Vgl. hierzu die Fußnote 1 von S. 97.

[3]) A. 450, 7 (1926).

[4]) H. Lundén, Ph. Ch. 70, 253 (1910).

[5]) A. Hantzsch, B. 32, 3066 (1899).

[6]) Vgl. auch die Inaug.-Diss. von A. Treu: „Über die Haftfestigkeit organischer Radikale" (Hamburg, 1926) und die demnächst erscheinende Inaug.-Diss. von W. Fürst.

Digitized by Google

Salzsäure. — Die Durchführung der Verseifungen und die Berechnung der Geschwindigkeitskonstanten geschah in der gleichen Weise wie bei den Versuchen der ersten Abhandlung.[1]) Von den dort gemachten Angaben wurde nur im Falle der Verseifung des Ameisensäure-, Essigsäure- und Propionsäure-äthylesters wegen der großen Flüchtigkeit dieser drei Verbindungen etwas abgewichen. Diese Ester wurden nämlich nicht in dem früher erwähnten Glasschiffchen, sondern in einem Reagensrohr abgewogen, das mit einem Gummistopfen verschlossen wurde. Dieses mit dem Ester beschickte Rohr führte man in den Hals des Verseifungskolbens ein, durchstieß mit einem Glasstab den Boden des Reagensglases und ließ dieses samt dem Glasstabe in die Lauge gleiten. So gelang es, den Ester ohne Verluste in die Verseifungslauge zu bringen. Diese Verseifungslauge besaß dieselbe Konzentration wie bei meinen früheren Versuchen. Sie war bei der Versuchstemperatur (30,0°) 0,0248 normal. Bei der Verseifung mit einer solchen Lauge zeigte Benzoesäureäthylester die Geschwindigkeitskonstante 0,0490.[1]) Mit diesem Werte wurden die Konstanten der aromatischen Ester dieser Arbeit bei der Berechnung der Haftfestigkeitswerte verglichen. Hierbei wurde in der früher[1]) geschilderten Weise verfahren.

1. Verseifung von Estern aromatischer Carbonsäuren.

m-Methoxy-benzoesäureäthylester.

Die zur Bereitung des obigen Esters benötigte m-Methoxy-benzoesäure wurde ausgehend von der Benzoesäure dargestellt. Die Umwandlung dieser Säure in m-Oxy-benzoesäure geschah nach der Vorschrift von Offermann.[2]) Von dieser Säure wurden 60 g mit 136 g Dimethylsulfat und 112 ccm 30-proc. Natronlauge versetzt und das Gemisch bis zur eintretenden stürmischen Reaktion erwärmt. Nach dem Abklingen der Reaktion erhitzte man noch etwa 1 Stunde zum schwachen Sieden und ätherte darauf das erkaltete Reaktionsgemisch aus. Der zunächst mit verdünnter Schwefelsäure und dann mit verdünnter Natronlauge gewaschene ätherische Extrakt ergab nach dem Trocknen mit Chlorcalcium beim Eindunsten m-Methoxy-benzoesäuremethylester (Siedep. 120°, 10 mm, F. g. i. D.), aus dem durch Verseifen mittels Natronlauge die m-Methoxy-benzoesäure [Schmelzp. 106—107° (korr.)] in der üblichen Weise gewonnen wurde. Der Äthylester dieser Säure siedete unter einem Druck von 50 mm bei 163° (F. g. i. D.).

1. Eingewogene Menge Ester: 1,1178 g.

2. 20 ccm der vorgelegten Schwefelsäure (0,025-n) entsprechen 19,00 ccm der zum Zurücktitrieren verwendeten Lauge.

---

[1]) a. a. O. [2]) A. 280, 7 (1894).

Digitized by Google

a = 0,0245 molar (18,62).

t	Lauge in ccm	$a-x$	x	k
0	0,38	—	—	—
86,4	2,43	16,57	2,05	0,0584
163,0	3,91	15,09	3,53	0,0586
257,4	5,40	13,60	5,02	0,0585
283,6	6,91	12,09	6,53	0,0575
537,9	8,52	10,48	8,14	0,0589
701,6	9,80	9,20	9,42	0,0596
1291,0	12,50	6,50	12,12	0,0590
1708,1	13,65	5,35	13,27	0,0593
			Mittel:	0,0587

3,4-Methylendioxy-benzoesäureäthylester
(Siedep. 164—165°, 11 mm).

1. Eingewogene Menge: 1,2070 g.
2. 20 ccm 0,025 n-H_2SO_4 = 19,53 ccm der Lauge.

a = 0,0247 molar (19,28).

t	Lauge in ccm	$a-x$	x	k
0	0,25	—	—	—
66,7	0,90	18,63	0,65	0,0212
181,3	1,99	17,54	1,74	0,0222
297,6	2,81	16,72	2,56	0,0209
476,3	3,98	15,55	3,73	0,0204
686,2	5,16	14,27	4,91	0,0202
1273,1	7,26	12,27	7,01	0,0182
1966,9	9,66	9,87	9,41	0,0196
3172,5	11,98	7,55	11,73	0,0198
			Mittel:	0,0203

p-Methylmercapto-benzoesäureäthylester,
$p\text{-}CH_3S.C_6H_4.COOC_2H_5$.

Nach den Angaben von A. Schönberg[1]) läßt sich p-Methylmercapto-benzoesäure, ausgehend von p-Methylmercapto-benzophenon, leicht darstellen. Der Äthylester dieser Säure siedete unter einem Druck von 15 mm bei 168° (F. g. i. D.) und zeigte den Schmelzp. 28° (korr.).

[1]) A. 436, 217 (1924).

Digitized by Google

0,2124 g Subst.: 0,2506 g $BaSO_4$.

$C_{10}H_{12}O_2S$ (196,2) Ber. S 16,34 Gef. S 16,20.

1. Eingewogene Menge: 1,2263 g.

2. 20 ccm 0,025 n-H_2SO_4 = 19,97 ccm der Lauge.

a = 0,0245 molar (19,57).

t	Lauge in ccm	$a-x$	x	k
0	0,40	—	—	—
353,2	5,35	14,62	4,95	0,0391
522,7	6,90	13,07	6,50	0,0388
667,5	8,03	11,94	7,63	0,0391
1235,7	10,90	9,07	10,50	0,0382
1634,2	12,28	7,69	11,88	0,0386
2116,3	13,50	6,47	13,10	0,0391
				Mittel: 0,0388

p-Äthyl-benzoesäureäthylester.

Die zur Darstellung des obigen Esters benötigte p-Äthyl-benzoesäure wurde durch Oxydation des sehr leicht zugänglichen p-Äthyl-acetophenons[1]) gewonnen. Diese Oxydation gelang mit einer Ausbeute von 55 Proc. d. Th., wenn man 4 g Keton mit einer Lösung von 7,8 g Kaliumpermanganat und 3,2 g Kaliumhydroxyd in 1000 ccm Wasser versetzte und das Gemisch etwa 12 Stunden bei gewöhnlicher Temperatur kräftig schüttelte. Das Filtrat vom ausgeschiedenen Braunstein wurde nach dem Einengen auf etwa $^1/_3$ seines Volumens zweimal ausgeäthert, darauf angesäuert und die entstandene p-Äthylbenzoesäure mittels Wasserdampfes überdestilliert. Hierbei wurden 2 g Säure vom Schmelzp. 113,5°[2]) (korr.) erhalten. Der Äthylester dieser Säure zeigte bei einem Druck von 15 mm den Siedep. 129 bis 130° (F. g. i. D.).

[1]) Die Darstellung dieses Ketons erfolgte nach der Vorschrift, die O. Widmann für die Bereitung des p-Propyl-acetophenons gegeben hat [B. 21, 2224 (1888)]. Die erzielte Ausbeute betrug 64 Proc. d. Th.

[2]) Nach Aschenbrandt [A. 216, 218 (1883)] schmilzt die Säure bei 112—113°.

Digitized by Google

0,2000 g Subst.: 0,5456 g CO_2, 0,1436 g H_2O.

$C_{11}H_{14}O_2$ (178,2)	Ber. C 74,12	H 7,92
	Gef. „ 74,40	„ 8,03.

1. Eingewogene Menge: 1,1133 g.
2. 20 ccm 0,025 n-H_2SO_4 = 19,97 ccm der Lauge.

a = 0,0246 molar (19,67).

t	Lauge in ccm	$a - x$	x	k
0	0,30	—	—	—
286,0	2,89	17,08	2,59	0,0215
602,7	5,20	14,77	4,90	0,0224
1201,7	8,00	11,97	7,70	0,0217
1620,5	9,59	10,38	9,29	0,0224
2105,8	10,80	9,17	10,50	0,0221
2647,2	12,01	7,96	11,71	0,0226
3297,5	13,00	6,97	12,70	0,0224
			Mittel:	0,0222

p-Phenyl-benzoesäureäthylester.

Zur Gewinnung der p-Phenyl-benzoesäure wurde p-Phenyl-acetophenon[1]) oxydiert: Zu einer siedenden Suspension von 15 g des genannten Ketons in 700 ccm verdünnter Kalilauge (enthaltend 3 g KOH) ließ man unter kräftigem Rühren innerhalb 5 Stunden eine Lösung von 29 g Kaliumpermanganat in 800 ccm Wasser zufließen. Nach beendetem Zusatz der Kaliumpermanganatlösung wurde das Reaktionsgemisch noch weitere 2 Stunden zum Sieden erhitzt. Aus dem Filtrat vom entstandenen Braunstein schieden sich beim Ansäuern 9,9 g rohe p-Phenyl-benzoesäure ab. Sie wurde aus verdünntem Alkohol umkrystallisiert. Beim Verestern lieferten 5,6 g Säure 5,1 g p-Phenyl-benzoe-

[1]) Dieses Keton wurde nach der Vorschrift von Adam (A. ch. [6] **15**, 255) dargestellt. Beim Arbeiten nach diesen Angaben entsteht jedoch nicht, wie Adam annimmt, m-Phenyl-acetophenon, sondern wie D. Vorländer [B. **40**, 4535 (1907)] und später W. Dilthey [J. pr. **101**, 194 (1921)] gezeigt haben, p-Phenyl-acetophenon.

Digitized by Google

säureäthylester vom Siedep. 226—227° (27 mm, F. g. i. D.) und vom Schmelzp. 45,5°[1]) (korr.).

1. Eingewogene Menge: 0,4024 g.
2. 20 ccm 0,025 n-H_2SO_4 = 20,58 ccm der Lauge.

a = 0,0242 molar (19,90).

t	Lauge in ccm	$a-x$	x	k
0	0,68	—	—	—
45,6	1,79	18,79	1,11	0,0536
317,1	6,41	14,17	5,73	0,0528
329,6	6,63	13,95	5,95	0,0535
441,3	8,06	12,52	7,38	0,0553
606,2	9,53	11,05	8,85	0,0547
744,6	10,34	10,24	9,66	0,0524
1294,1	13,10	7,48	12,42	0,0531
				Mittel: 0,0536

2. Verseifung von Estern aliphatischer Carbonsäuren.

Essigsäureäthylester (Siedep. 77°).

1. Eingewogene Menge: 0,5427 g.
2. 20 ccm 0,025 n-H_2SO_4 = 21,81 ccm der Lauge.

a = 0,02335 molar (20,37).

t	Lauge in ccm	$a-x$	x	k
0	1,44	—	—	—
10,1	3,59	18,22	2,15	0,499
23,5	5,72	16,09	4,28	0,485
38,5	7,60	14,21	6,16	0,482
53,6	9,10	12,71	7,66	0,482
73,6	10,54	11,27	9,10	0,470
111,0	12,75	9,06	11,31	0,481
172,5	14,74	7,07	13,30	0,467
				Mittel: 0,481

[1]) O. Doebner gibt als Schmelzp. 46° an [A. 172, 114 (1874)].

Digitized by Google

Propionsäureäthylester (Siedep. 99°).

1. Eingewogene Menge: 0,6262 g.
2. 20 ccm 0,025 n-H_2SO_4 = 23,58 ccm der Lauge.

a = 0,02351 molar (22,17).

t	Lauge in ccm	$a-x$	x	k
0	1,41	—	—	—
32,2	4,67	18,91	3,26	0,228
50,0	6,09	17,49	4,68	0,228
71,9	7,58	16,00	6,17	0,228
91,0	8,65	14,93	7,24	0,227
116,3	9,94	13,64	8,53	0,229
142,5	10,93	12,65	9,52	0,225
223,0	13,35	10,23	11,94	0,223
352,0	15,75	7,83	14,34	0,221
				Mittel: 0,226

Buttersäureäthylester (Siedep. 121°).

1. Eingewogene Menge: 0,7117 g.
2. 20 ccm 0,025 n-H_2SO_4 = 23,58 ccm der Lauge.

a = 0,02317 molar (21,85).

t	Lauge in ccm	$a-x$	x	k
0	1,73	—	—	—
41,3	4,21	19,37	2,48	0,1338
79,5	6,08	17,50	4,35	0,1350
119,8	7,63	15,95	5,90	0,1333
177,3	9,42	14,16	7,69	0,1322
254,0	11,18	12,40	9,45	0,1295
347,0	12,90	10,68	11,17	0,1301
543,0	15,28	8,30	13,55	0,1298
				Mittel: 0,132

Valeriansäureäthylester (Siedep. 135°).

1. Eingewogene Menge: 0,7982 g.
2. 20 ccm 0,025 n-H_2SO_4 = 23,58 ccm der Lauge.

Digitized by Google

a = 0,02321 molar (21,89).

t	Lauge in ccm	$a-x$	x	k
0	1,69	—	—	—
49,7	4,45	19,13	2,76	0,1251
87,7	6,15	17,43	4,46	0,1257
132,7	7,88	15,70	6,19	0,1280
234,0	10,62	12,96	8,93	0,1269
333,0	12,47	11,11	10,78	0,1256
502,0	14,70	8,80	13,01	0,1269
				Mittel: 0,126

Capronsäureäthylester (Siedep. 167°).

1. Eingewogene Menge: 0,8841 g.
2. 20 ccm 0,025 n-H_2SO_4 = 23,58 ccm der Lauge.

a = 0,02325 molar (21,93).

t	Lauge in ccm	$a-x$	x	k
0	1,65	—	—	—
61,9	5,14	18,44	3,49	0,1315
78,7	5,83	17,75	4,18	0,1287
123,0	7,64	15,94	5,99	0,1314
193,0	9,77	13,81	8,12	0,1310
272,0	11,56	12,02	9,91	0,1304
364,0	13,19	10,39	11,54	0,1312
497,0	14,82	8,76	13,17	0,1301
594,0	15,75	7,83	14,10	0,1304
				Mittel: 0,131

Außer den voranstehenden Estern wurde der *Äthylester* der *Ameisensäure*, *Heptyl-* und *Caprylsäure* verseift. Der Ameisensäureester reagierte derart rasch, daß seine Verseifungskonstante nicht bestimmt werden konnte. Die Verseifung des Heptylsäure- und Caprylsäureäthylesters verlief analog der des Capronsäureäthylesters. Die Verseifungskonstante betrug 0,130.

Digitized by Google

3. Verseifung von Estern aliphatisch-aromatischer Carbonsäuren.

a) Ester der Phenylessigsäurereihe.

Phenylessigsäureäthylester (Siedep. 229°).

1. Eingewogene Menge: 1,0246 g.

20 ccm 0,025 n-H_2SO_4 = 23,70 ccm der Lauge.

a = 0,02336 molar (22,15).

t	Lauge in ccm	$a-x$	x	k
0	1,55	—	—	—
8,4	4,02	19,68	2,47	0,642
21,7	7,01	16,69	5,46	0,645
34,2	9,11	14,59	7,56	0,648
50,5	11,05	12,65	9,50	0,636
72,6	13,05	10,65	11,50	0,637
107,8	15,12	8,58	13,57	0,628
165,5	17,17	6,53	15,62	0,619
257,0	19;10	4,60	17,55	0,634
				Mittel: 0,636

p-Methoxy-phenylessigsäureäthylester (Siedep. 153—154°, 17 mm).

1. Eingewogene Menge: 1,1906 g.

2. 20 ccm 0,025 n-H_2SO_4 = 23,58 ccm der Lauge.

a = 0,02161 molar (20,38).

t	Lauge in ccm	$a-x$	x	k
0	3,20	—	—	—
7,5	4,98	18,60	1,78	0,592
19,4	7,12	16,46	3,92	0,568
30,7	8,90	14,68	5,70	0,585
44,0	10,45	13,13	7,25	0,581
62,2	12,20	11,38	9,00	0,588
86,5	13,77	9,81	10,57	0,576
124,0	15,58	8,00	12,38	0,578
204,0	17,87	5,71	14,67	0,583
247,0	18,56	5,02	15,36	0,572
				Mittel: 0,580

Digitized by Google

p-Methyl-phenylessigsäureäthylester (Siedep. 124°, 20 mm).

1. Eingewogene Menge: 0,2212 g.[1])
2. 5 ccm 0,025 n-H_2SO_4 = 5,15 ccm der Lauge.

a = 0,0233 molar (4,59).

t	Lauge in ccm	$a-x$	x	k
0	0,56	—	—	—
25,7	1,69	3,46	1,13	0,570
38,1	2,12	3,03	1,56	0,606
53,5	2,45	2,70	1,89	0,587
73,5	2,83	2,32	2,27	0,597
99,1	3,13	2,02	2,57	0,576
142,0	3,54	1,61	2,98	0,585
197,3	3,85	1,30	3,29	0,576
			Mittel:	0,585

p-Amino-phenylessigsäureäthylester (Schmelzp. 50—51°).

1. Eingewogene Menge: 1,1042 g.
2. 20 ccm 0,025 n-H_2SO_4 = 21,81 ccm der Lauge.

a = 0,02256 molar (19,68).

t	Lauge in ccm	$a-x$	x	k
0	2,13	—	—	—
12,5	3,72	18,09	1,59	0,312
56,0	7,89	13,92	5,76	0,328
72,0	8,90	12,91	6,77	0,323
100,6	10,48	11,33	8,35	0,325
139,8	12,13	9,68	10,00	0,328
188,0	13,59	8,22	11,46	0,329
261,0	15,12	6,69	12,99	0,330
			Mittel:	0.325

p-Chlor-phenylessigsäureäthylester (Schmelzp. 34°).

1. Eingewogene Menge: 1,2179 g.
2. 20 ccm 0,025 n-H_2SO_4 = 23,58 ccm der Lauge.

[1]) Wegen Mangel an Substanz wurde bei dieser Verseifung eine kleinere Menge Ester als bei den übrigen Versuchen eingewogen und die Verseifung mit der entsprechenden Menge Lauge durchgeführt.

Digitized by Google

a = 0,01808 molar (17,05).

t	Lauge in ccm	$a-x$	x	k
0	6,53	—	—	—
4,7	8,61	14,97	2,08	1,628
10,7	10,64	12,94	4,11	1,634
19,1	12,63	10,95	6,10	1,614
28,8	14,26	9,32	7,73	1,593
38,2	15,50	8,08	8,97	1,608
56,8	17,12	6,46	10,59	1,597
80,7	18,55	5,03	12,02	1,638
			Mittel:	1,62

p-Nitro-phenylessigsäureäthylester (Schmelzp. 64°).

1. Eingewogene Menge: 1,3016 g.
2. 20 ccm 0,025 n-H_2SO_4 = 19,21 ccm der Lauge.

a = 0,0181 molar (13,91).

t	Lauge in ccm	$a-x$	x	k
0	5,30	—	—	—
2,8	7,91	11,30	2,61	4,56
3,8	8,61	10,60	3,31	4,52
5,0	9,40	9,81	4,10	4,64
6,3	9,97	9,24	4,67	4,43
10,1	11,72	7,49	6,42	4,68
15,1	12,97	6,24	7,67	4,50
21,1	14,19	5,02	8,89	4,63
			Mittel:	4,57

b) Ester der Hydrozimtsäurereihe.

Hydrozimtsäureäthylester (Siedep. 247—249°).

1. Eingewogene Menge: 1,1121 g.
2. 20 ccm 0,025 n-H_2SO_4 = 23,70 ccm der Lauge.

Digitized by Google

a = 0,02342 molar (22,20).

t	Lauge in ccm	$a-x$	x	k
0	1,50	—	—	—
7,4	2,78	20,92	1,28	0,353
19,8	4,56	19,14	3,06	0,345
35,5	6,47	17,23	4,97	0,349
67,9	9,41	14,29	7,91	0,348
113,2	12,03	11,67	10,53	0,340
130,2	12,74	10,96	11,24	0,336
214,0	15,48	8,22	13,98	0,339
278,0	16,72	6,98	15,22	0,335
			Mittel:	0,343

p-Methoxy-hydrozimtsäureäthylester.

Dieser Ester findet sich in der Literatur bisher nicht beschrieben. Er siedet unter einem Druck von 14 mm bei 165° (F. g. i. D.).

0,1977 g Subst.: 0,5054 g CO_2, 0,1396 g H_2O.

$C_{12}H_{16}O_3$ (208,1) Ber. C 69,20 H 7,75
Gef. „ 69,72 „ 7,90.

1. Eingewogene Menge: 1,2767 g.
2. 20 ccm 0,025 n-H_2SO_4 = 23,58 ccm der Lauge.

a = 0,02314 molar (21,83).

t	Lauge in ccm	$a-x$	x	k
0	1,75	—	—	—
22,5	4,55	19,03	2,80	0,283
42,3	6,65	16,93	4,90	0,296
71,2	8,75	14,83	7,00	0,286
108,7	10,90	12,68	9,15	0,287
150,6	12,68	10,90	10,93	0,288
229,0	14,95	8,63	13,20	0,289
358,0	17,13	6,45	15,38	0,288
558,0	18,92	4,66	17,17	0,285
			Mittel:	0,288

Digitized by Google

3,4-Methylendioxy-hydrozimtsäureäthylester
(Siedep. 182—183°, 19 mm).

1. Eingewogene Menge: 1,3792 g.
2. 20 ccm 0,025 n-H_2SO_4 = 19,97 ccm der Lauge.

a = 0,0196 molar (15,67).

t	Lauge in ccm	$a-x$	x	k
0	4,30	—	—	—
66,4	9,00	10,97	4,70	0,329
92,7	10,17	9,80	5,87	0,329
138,3	11,70	8,27	7,40	0,330
196,7	13,06	6,91	8,76	0,329
293,4	14,55	5,42	10,25	0,329
463,6	16,02	3,95	11,72	0,326
			Mittel:	0,329

p-Chlor-hydrozimtsäureäthylester.

Zur Gewinnung dieses Esters wurde eine Lösung von 4,2 g p-Chlor-zimtsäureäthylester in einem Gemisch von 150 ccm 96-proc. Alkohol, 7,5 ccm Wasser und 10 ccm 96-proc. Schwefelsäure bei etwa 17° an einer Bleikathode elektrochemisch reduziert. Stromdichte 0,063 Amp./qcm. Nach beendeter Wasserstoffaufnahme wurde die mit Wasser verdünnte Kathodenflüssigkeit erschöpfend ausgeäthert und der beim Abdunsten des ätherischen Extraktes (Trockenmittel: Chlorcalcium) erhaltene Rückstand bei einem Druck von 15 mm destilliert. Hierbei ging der gewünschte Ester bei 158—159° über. Ausbeute 77 Proc. d. Th. — Die Verseifung dieses Esters lieferte die bekannte p-Chlorhydrozimtsäure vom Schmelzp. 123°[1]) (korr.).

[1]) S. Gabriel u. M. Merzberg [B. 16, 2040 (1883)] geben als Schmelzp. 124° an. Nach W. Mirsch [B. 25, 2112 (1892)] schmilzt obige Säure bei 122°.

Digitized by Google

1. Eingewogene Menge: 1,3208 g.
2. 20 ccm 0,025 n-H_2SO_4 = 19,97 ccm der Lauge.

a = 0,0225 molar (17,99).

t	Lauge in ccm	$a-x$	x	k
0	1,98	—	—	—
8,2	3,52	16,45	1,54	0,509
19,2	5,20	14,77	3,22	0,504
35,1	7,15	12,82	5,17	0,510
53,5	9,02	10,95	7,04	0,534
74,9	10,35	9,62	8,37	0,516
107,6	11,97	8,00	9,99	0,515
148,6	13,40	6,57	11,42	0,520
215,3	14,86	5,11	12,88	0,520
				Mittel: 0,516

c) *γ-Phenyl-buttersäureäthylester* (Siedep. 137—138°, 14 mm).

1. Eingewogene Menge: 1,1996 g.
2. 20 ccm 0,025 n-H_2SO_4 = 23,70 ccm der Lauge.

a = 0,02379 molar (22,55).

t	Lauge in ccm	$a-x$	x	k
0	1,15	—	—	—
11,7	2,37	21,33	1,22	0,206
29,5	3,89	19,81	2,74	0,197
50,8	5,64	18,06	4,49	0,206
71,3	6,85	16,85	5,70	0,199
106,7	8,70	15,00	7,55	0,198
174,1	11,30	12,40	10,15	0,198
249,0	13,27	10,43	12,12	0,196
351,0	15,10	8,60	13,95	0,194
				Mittel: 0,199

d) Ester der Zimtsäurereihe.

Zimtsäureäthylester (Siedep. 157°, 25 mm).

1. Eingewogene Menge: 1,0928 g.
2. 20 ccm 0,025 n-H_2SO_4 = 21,81 ccm der Lauge.

Digitized by Google

a = 0,0238 molar (20,75).

t	Lauge in ccm	$a-x$	x	k
0	1,06	—	—	—
131,9	6,17	15,64	5,11	0,104
197,6	7,97	13,84	6,91	0,106
219,6	8,50	13,31	7,44	0,107
278,1	9,62	12,19	8,56	0,106
366,6	11,01	10,80	9,95	0,106
489,3	12,57	9,24	11,51	0,107
597,5	13,52	8,29	12,46	0,106
			Mittel:	0,106

o-Methoxy-zimtsäureäthylester (Siedep. 192°, 22 mm; Schmelzp. 35 – 36°).

1. Eingewogene Menge: 1,2792 g.
2. 20 ccm 0,025 n-H_2SO_4 = 21,20 ccm der Lauge.

a = 0,0242 molar (20,52).

t	Lauge in ccm	$a-x$	x	k
0	0,68	—	—	—
98,4	2,55	18,65	1,87	0,0421
193,8	3,82	17,38	3,14	0,0385
319,5	5,35	15,85	4,67	0,0381
510,4	7,39	13,81	6,71	0,0393
676,2	8,78	12,42	8,10	0,0399
1292,7	12,18	9,02	11,50	0,0408
1742,7	13,63	7,57	12,95	0,0409
			Mittel:	0,0399

p-Methoxy-zimtsäureäthylester (Schmelzp. 48°).

1. Eingewogene Menge: 1,2787 g.
2. 20 ccm 0,025 n-H_2SO_4 = 21,70 ccm der Lauge.

Digitized by Google

$a = 0{,}0243$ molar (21,09).

t	Lauge in ccm	$a - x$	x	k
0	0,61	—	—	—
48,6	1,70	20,00	1,09	0,0461
125,2	3,17	18,53	2,56	0,0453
237,8	5,00	16,70	4,39	0,0457
392,2	6,93	14,77	6,32	0,0440
533,0	8,27	13,43	7,66	0,0449
686,5	9,60	12,10	8,99	0,0444
1402,4	13,14	8,56	12,53	0,0428
1783,5	14,20	7,50	13,59	0,0420
				Mittel: 0,0444

3,4-Methylendioxy-zimtsäureäthylester (Schmelzp. 65,5—66,5°).

1. Eingewogene Menge: 1,3685 g.
2. 20 ccm 0,025 n-H_2SO_4 = 19,53 ccm der Lauge.

$a = 0{,}0244$ molar (19,05).

t	Lauge in ccm	$a - x$	x	k
0	0,48	—	—	—
37,9	1,41	18,12	0,93	0,0555
130,0	3,80	15,73	3,32	0,0666
228,2	5,32	14,21	4,84	0,0612
239,2	5,60	13,93	5,12	0,0630
349,8	7,06	12,47	6,58	0,0619
467,6	8,32	11,21	7,84	0,0613
589,0	9,40	10,13	8,92	0,0613
1340,3	13,10	6,43	12,62	0,0601
				Mittel: 0,0614

p-Methyl-zimtsäureäthylester (167°, 23 mm).

1. Eingewogene Menge: 1,1802 g.
2. 20 ccm 0,025 n-H_2SO_4 = 21,70 ccm der Lauge.

Digitized by Google

a = 0,0242 molar (20,96).

t	Lauge in ccm	$a-x$	x	k
0	0,84	—	—	—
76,0	3,49	18,21	2,65	0,0793
118,8	4,46	16,94	3,92	0,0806
183,3	6,20	15,50	5,36	0,0781
285,8	7,95	13,75	7,11	0,0748
360,3	8,95	12,75	8,11	0,0731
453,1	10,10	11,60	9,26	0,0731
573,6	11,31	10,39	10,47	0,0727
1234,4	15,01	6,69	14,17	0,0711
			Mittel:	0,0754

o-Chlor-zimtsäureäthylester (Siedep. 159—160°, 12 mm).

1. Eingewogene Menge: 1,3070 g.
2. 20 ccm 0,025 n-H_2SO_4 = 21,20 ccm der Lauge.

a = 0,0236 molar (20,01).

t	Lauge in ccm	$a-x$	x	k
0	1,19	—	—	—
85,8	7,37	13,83	6,18	0,221
127,6	8,95	12,25	7,76	0,210
199,9	11,15	10,05	9,96	0,210
305,2	13,17	8,03	11,98	0,207
333,3	13,62	7,58	12,43	0,209
479,8	15,25	5,95	14,06	0,209
			Mittel:	0,211

p-Chlor-zimtsäureäthylester (Siedep. 166°, 16 mm).

1. Eingewogene Menge: 1,3064 g.
2. 20 ccm 0,025 n-H_2SO_4 = 21,70 ccm der Lauge.

Digitized by Google

a = 0,0220 molar (19,05).

t	Lauge in ccm	$a-x$	x	k
0	2,65	—	—	—
39,7	5,60	16,10	2,95	0,210
63,7	7,11	14,59	4,46	0,218
86,0	8,11	13,59	5,46	0,212
119,3	9,58	12,12	6,93	0,218
133,4	10,09	11,61	7,44	0,219
184,6	11,52	10,18	8,87	0,215
242,3	12,80	8,90	10,15	0,214
382,6	14,85	6,85	12,20	0,212
			Mittel:	0,215

o-Nitro-zimtsäureäthylester (Schmelzp. 42°).

1. Eingewogene Menge: 1,3735 g.
2. 20 ccm 0,025 n-H_2SO_4 = 19,0 ccm der Lauge.

a = 0,0228-molar (17,36).

t	Lauge in ccm	$a-x$	x	k
0	1,64	—	—	—
24,2	7,10	11,90	5,46	0,831
33,9	8,50	10,50	6,86	0,843
44,8	9,68	9,32	8,04	0,842
60,4	11,00	8,00	9,36	0,848
85,9	12,45	6,55	10,81	0,841
117,0	13,66	5,34	12,02	0,842
169,4	14,92	4,08	13,28	0,841
			Mittel:	0,841

m-Nitro-zimtsäureäthylester (Schmelzp. 79°).

1. Eingewogene Menge: 1,3729 g.
2. 20 ccm 0,025 n-H_2SO_4 = 21,20 ccm der Lauge.

Digitized by Google

a = 0,0204 molar (17,26).

t	Lauge in ccm	$a-x$	x	k
0	3,94	—	—	—
23,2	8,52	12,68	4,58	0,766
35,1	10,28	10,92	6,34	0,812
50,2	11,67	9,53	7,73	0,793
73,7	13,30	7,90	9,36	0,789
104,9	14,86	6,34	10,92	0,817
136,4	15,87	5,33	11,93	0,806
183,6	16,90	4,30	12,96	0,812
			Mittel:	0,798

p-Nitro-zimtsäureäthylester (Schmelzp. 139°).

1. Eingewogene Menge: 1,3723 g.
2. 20 ccm 0,025 n-H_2SO_4 = 21,81 ccm der Lauge.

a = 0,0183-molar (15,94).

t	Lauge in ccm	$a-x$	x	k
0	5,87	—	—	—
16,9	9,75	12,06	3,88	1,039
27,4	11,30	10,51	5,43	1,028
37,2	12,51	9,30	6,46	1,050
52,6	13,86	7,95	7,99	1,039
73,4	15,07	6,74	9,20	1,017
110,1	16,70	5,11	10,83	1,055
138,9	17,40	4,41	11,53	1,028
			Mittel:	1,037

II. Messung der Reaktionsgeschwindigkeit bei der Addition von Schwefelwasserstoff an Nitrile.

Bei der Durchführung dieser Messungen wurde gemäß den früher[1]) gemachten Angaben gearbeitet. Die Ergebnisse der angestellten Versuche enthält die folgende Tabelle:

[1]) A. **450**, 8 (1926).

Digitized by Google

Umgesetztes Nitril	t in Min.	x	k
$C_6H_5CH_2.CN$	345	31,7	0,001105
$C_6H_5(CH_2)_2.CN$	240	11,3	0,000499
$C_6H_5(CH_2)_3.CN$	345	13,3	0,000414
p-Cl-$C_6H_4CH_2.CN$	285	56,5	0,002921
$C_2H_5.CN$	1440	20,3	0,000158
$CH_3.CH_2.CH_2.CN$	1440	12,7	0,000094

Bei der Berechnung obiger Konstanten ist vorausgesetzt, daß die untersuchten Nitrile bei genügend langer Einwirkungsdauer des Schwefelwasserstoffs annähernd 100 Proc. Thioamid liefern. Diese trifft zu, wie aufklärende Versuche gezeigt haben. Diese Versuche führten zum Teil zu Thioamiden, die sich in der Literatur bisher nicht beschrieben finden. Es sind dies die folgenden:

γ-Phenyl-thiobutyramid.

Schwach gelbe, in Alkohol leicht lösliche Krystalle vom Schmelzpunkt 62° (korr.).

0,0807 g Subst.: 0,1121 g Ag_2S.[1])

$C_{10}H_{13}NS$ (179,2) Ber. S 17,89 Gef. S 17,98.

p-Chlor-phenylthioacetamid.

Eidottergelbe Krystalle vom Schmelzp. 128—129° (korr.).

In Alkohol ist diese Verbindung wesentlich schwerer löslich als die voranstehende.

0,1985 g Subst.: 0,2602 g Ag_2S.

C_8H_8NClS (185,6) Ber. S 17,27 Gef. S 16,96.

Thiobutyramid.

Diese Schwefelverbindung zeigt kein Krystallisationsvermögen. Sie stellt ein rotbraunes Öl dar, das sich nicht unzersetzt destillieren läßt. Um es von Spuren noch unverbrauchten Nitrils zu befreien, wurde es längere Zeit bei einem Druck von 10 mm auf etwa 30° erwärmt. Diese durch die Unbeständigkeit des Thioamids bedingte rohe Reinigungsmethode erklärt es, daß die Schwefelbestimmung zu einem Wert führte, der etwa 0,5 Proc. zu klein war:

[1]) Diese und die folgenden S-Bestimmungen wurden mit Hilfe der von uns bereits früher [A. 450, 10 (1926)] beschriebenen Methode durchgeführt.

Digitized by Google

0,0601 g Subst.: 0,1419 g Ag_2S.

C_4H_9NS (103,2) Ber. S 31,07 Gef. S 30,54.

III. Messung der Reaktionsgeschwindigkeit bei der Umsetzung von Alkylchloriden mit Natriumäthylat.

In Anlehnung an die von H. Franzen[1]) und von J. von Braun[2]) gegebene Vorschrift wurde Benzylchlorid, p-Chlorbenzylchlorid, β-Phenyläthylchlorid und γ-Phenylpropylchlorid[3]) mit Natriumäthylat umgesetzt. Dabei brachte man je 25 ccm von absolut-alkoholischen Lösungen des Chlorids und Äthylats, die bei 31,6° 0,1188-molar waren, in einen vorgewärmten Kolben und sorgte durch Umschütteln für gute Durchmischung. Aus dem konstant auf 31,6° gehaltenen Reaktionsgemisch, das in bezug auf das Chlorid und Äthylat nunmehr 0,0594-molar war, wurden von Zeit zu Zeit Proben von je 15 ccm entnommen und die vorhandene Menge Äthylat durch Titration mit 0,05 n-Schwefelsäure unter Verwendung von Phenolphtalein als Indicator bestimmt.

Die Geschwindigkeitskonstanten wurden nach der Gleichung

$$k = \frac{1}{t \cdot a} \cdot \frac{x}{a - x}$$

berechnet. In ihr bedeutet x die Menge des nach t Tagen verbrauchten Äthylats, a die Anfangskonzentration von Chlorid und Äthylat (0,0594-molar) und $a - x$ die zur Zeit t noch vorhandene Menge dieser Produkte. Zur Vereinfachung der Rechnung wurde der Quotient $\frac{x}{a - x}$ durch das Verhältnis der Mengen 0,05 n-Schwefelsäure ausgedrückt, die den zur Zeit t verbrauchten bzw. vorliegenden Mengen Äthylat [x bzw. $(a - x)$] entsprachen.

Benzylchlorid.

t	$a - x$	x	k
0,000	17,82	0,00	—
0,213	15,96	1,86	9,23
0,911	12,23	5,59	8,45
1,956	9,01	8,81	8,42
			Mittel: 8,70

[1]) J. pr. (2) **97**, 61 (1918). [2]) A. **436**, 319 (1924).

[3]) Die Darstellung dieses Chlorids erfolgte nicht durch Einwirkung von Salzsäure [vgl. J. v. Braun, B. **43**, 2841 (1910)], sondern durch die von Thionylchlorid auf β-Phenylpropylalkohol.

Digitized by Google

p-Chlorbenzylchlorid.

t	$a - x$	x	k
0,000	17,82	0,00	—
0,199	14,97	2,85	16,1
0,838	10,03	7,79	15,6
1,926	6,26	11,56	16,1
			Mittel: 15.9

β-Phenyläthylchlorid.

t	$a - x$	x	k
0,00	17,82	0,00	—
6,52	13,89	3,93	0,73
13,67	11,67	6,15	0,65
			Mittel: 0,69

γ-Phenylpropylchlorid.

t	$a - x$	x	k
0,00	17,31	0,00	—
5,78	16,72	0,59	0,106
12,93	16,20	1,11	0,092
			Mittel: 0,099

(Geschlossen den 15. Januar 1927.)

Digitized by Google

Am 19. Januar 1927 ist

CARL GRAEBE

in seiner Heimatstadt Frankfurt a. Main im hohen Alter von 86 Jahren gestorben. Ein Schüler Adolf Baeyers hat er, vor bald zwei Menschenaltern, zusammen mit C. LIEBERMANN die klassische Synthese des Alizarins durchgeführt und dann weiter in glänzenden Experimentalarbeiten historische Bedeutung um die Erforschung der aromatischen Verbindungen, namentlich der Chinone gewonnen.

Mit tiefer Trauer empfindet das Herausgeberkollegium von Liebigs Annalen, dem der Verstorbene seit dem Jahre 1911 angehört hat, den schweren Verlust.

H. W.

Digitized by Google

Digitized by Google

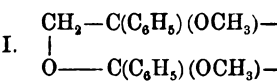
[Mitteilungen aus dem Kaiser Wilhelm-Institut für Lederforschung, Dresden.]

(Eingelaufen am 27. Dezember 1926.)

Über das Strukturproblem der assoziierenden Lactolide und seine Bedeutung für die Chemie der höheren Kohlenhydrate;

von *Max Bergmann.*

Emil Fischer hat schon gelegentlich seiner ersten Arbeiten über die Verbindungen der Zucker mit den Alkoholen[1]) aus Benzoyl-carbinol mit Methylalkohol und Salzsäure ein Methyl-cycloacetal (Methyllactolid) erhalten. Im Anschluß an das kryoskopische Verhalten der benzolischen Lactolidlösung, das für eine Vereinigung von zwei Molekülen Benzoylcarbinol mit 2 Molekülen Methylalkohol sprach, gab Fischer seinem „dimolekularen Glucosid" die Formel I



Später hat I. U. Nef[2]) das einfachste aliphatische Oxyketon, das Acetol, auf ähnliche Weise in sein Methyllactolid verwandelt, das er analog Formel I interpretierte, weil seine Teilchengröße in Benzollösung der Formel $C_8H_{16}O_4$ entsprach. Jahrzehntelang schienen derartige „dimolekulare" Formeln den Tatsachen widerspruchsfrei gerecht zu werden. So hielt sich die ursprüngliche Ansicht[3]), daß derartige bimolekulare Cycloacetale für die Chemie der echten Glucoside ohne Interesse seien.

Das Strukturproblem der dimolekularen Lactolide, von dem im folgenden die Rede sein soll, tauchte auf, als ich

[1]) B. 28, 1145 (1895). Wegen des analogen Äthyllactolids vgl. V. Fritz, B. 28, 3028 (1895).

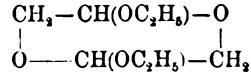
[2]) A. 335, 257 (1904).

[3]) E. Fischer, B. 26, 2402 (1893) und V. Fritz, a. a. O.

Digitized by Google

im Jahre 1921 gemeinsam mit A. Miekeley[1]) das Äthyllactolid des Glycolaldehyd (Äthyl-glycolosid) nach einem Verfahren bereitete, das nach unserer Meinung zu einem Stoff der Formel II führen mußte. Unser Präparat zeigte aber, genau wie die zuvor erwähnten Präparate von

II.

III. 

Fischer und Nef, in gelöstem Zustand das Doppelte des erwarteten Molekulargewichtes, obwohl wir unsere Bestimmungen im Gegensatz zu jenen Forschern mit dem stark dissoziierenden Phenol als Lösungsmittel ausgeführt hatten. Es darf daran erinnert werden, daß wir schon damals das Verhalten der phenolischen Lactolidlösung nicht als Beweis für die Strukturformel III anerkannt haben, sondern eine direkte Molekulargewichtsbestimmung des Lactolides im Gaszustand für nötig hielten, die denn auch eindeutig für Formel II sprach.[2])

Da wir in unserem Äthyllactolid den einfachsten Typ eines Glucosides erblickten, so legten wir der Auffindung starker übermolekularer Kräfte in seinen Lösungen grundsätzliche Bedeutung bei und sprachen die Vermutung aus, daß analoge Assoziationserscheinungen von Bedeutung für die Chemie mancher komplexer Kohlenhydrate sein dürften. In der Folge haben wir ähnliche übermolekulare Kräfte an den Lactoliden von Oxyaldehyden und Oxyketonen der aliphatischen, hydroaromatischen und aromatischen Reihe

---

[1]) B. 54, 2150 (1921).

[2]) Einige Jahre später diskutierte K. Hess [A. 435, 118 (1924)] mit aller Ausführlichkeit eine Assoziationstheorie der Cellulose und sprach den Satz aus, daß man in der Bewertung von Molekulargewichtsbestimmungen bei Polysacchariden wegen der Möglichkeit von Assoziationserscheinungen vorsichtig sein müsse. Da Hess mit letzterem Satz nur einen von uns längst in praxi befolgten und als berechtigt erwiesenen Gedankengang nochmals in Worte gekleidet hat, sind die von ihm uns gegenüber A. 448, 105/106, Anm. erhobenen Prioritätsansprüche und Beschwerden recht verfehlt.

Digitized by Google

nachweisen können[1]) und ihre entscheidende Bedeutung für den Chemismus von künstlichen[2]) und natürlichen[3]) komplexen Kohlenhydraten festgestellt. Nachdem nunmehr die weite Verbreitung der Erscheinung feststeht, ist es an der Zeit, ihre theoretische Deutung am Beispiel unserer Lactolide zusammenhängend zu entwickeln.

Wenn wir als Beispiel jener Lactolide, welche im Gaszustand eine geringere Teilchengröße haben als im Lösungszustand, das Äthylglycolosid wählen, so ist die grundlegende Frage, die uns hier vor allem interessiert: Handelt es sich bei den Teilchen $C_4H_8O_2$ des Gaszustandes und den Teilchen $C_8H_{16}O_4$ des Lösungszustandes nur um verschiedene Assoziationszustände (Aggregationszustände) desselben Stoffes oder ist die Verdoppelung der Teilchengröße beim Übergang aus dem Gas in die Lösung mit einer Polymerisation, der umgekehrte Vorgang mit einer Depolymerisation verbunden? Die Beantwortung der Frage, ob es sich um Assoziation oder Polymerisation handelt, hat zurückzugehen auf die Begriffsbildung beim Vergleich zweier stofflichen Präparate von verschiedenen physikalisch-chemischen Eigenschaften, z. B. von verschiedenem Aggregatzustand. Diese Begriffsbildung möge aber hier nur insoweit betrachtet werden, als sie für unsere spezielle Frage von unmittelbarer Bedeutung ist.

Wir bezeichnen in der üblichen Begriffsbildung zwei prozentual gleichzusammengesetzte, stofflich einheitliche Präparate A und B von beliebigem Aggregatzustand als denselben chemischen Stoff, wenn beide in allen chemischen Eigenschaften und physikalischen Konstanten identisch werden, sobald man das eine Präparat auf die Temperatur und den Druck des anderen bringt und wenn diese Anpassung sowohl in der Richtung von A nach B wie von

---

[1]) Literatur vgl. A. **448**, 48, Anm. (1926). Vgl. auch die nachfolgende Abhandlung von M. Bergmann und E. von Lippmann.

[2]) M. Bergmann u. E. Knehe, A. **445**, 1 (1925) und A. **448**, 76 (1926).

[3]) M. Bergmann u. E. Knehe, A. **449**, 302 (1926) und die hier nachfolgende Arbeit.

Digitized by Google

B nach A Identität bewirkt. Diese Begriffsbildung dehnen wir auch auf den Vergleich von Präparaten aus, von denen eines oder alle in gelöstem Zustand vorliegen. Die Voraussetzung der Einheitlichkeit und der gleichen Zusammensetzung ist hier natürlich nur für den in die Lösung gebrachten und aus der Lösung zu gewinnenden Stoff gültig. Wir bezeichnen also z. B. zwei gleich zusammengesetzte, einheitliche Präparate C und D, von denen nur das eine (C) in gelöstem Zustand vorliegt, als denselben Stoff, wenn D im gleichen Lösungsmittel wie C und bei gleicher Konzentration und Temperatur aufgelöst eine Lösung ergibt, welche mit der Lösung von C in allen chemischen Eigenschaften und physikalischen Konstanten identisch ist und wenn umgekehrt C aus seiner Lösung durch Entfernung des Lösungsmittels abgeschieden und auf Temperatur und Druck von D gebracht, in allen genannten Eigenschaften mit D identisch wird. Die Anwendung dieser Begriffsbildung auf zwei Stoffe, die beide in Lösung vorliegen, ist damit ohne weiteres gegeben.

Wir greifen also aus der Vielfältigkeit stofflicher Erscheinungsformen jene Zustände gleichzusammengesetzter[1]) Präparate heraus, welche sich lediglich durch Veränderung von Temperatur und Druck und eventuell durch Zugabe oder Wegnahme von Lösungsmitteln reversibel ineinander überführen lassen und fassen sie zu *einem* stofflichen System zusammen. Jede derart definierte Stoffart läßt sich, soweit sie vergasbar oder löslich ist (oder soweit ihre Derivate vergasbar oder löslich sind; vgl. weiter unten), durch die zuvor besprochenen reversiblen Aufteilungsprozesse auf kleinste charakteristische, individuelle Atomgruppen zurückführen, deren verschiedene Aggregatzustände und Aggregationsgrade die verschiedenen Erscheinungsformen der betreffenden Stoffart verursachen. Für diese charakteristischen Atomgruppen wurde kürzlich der Name Individualgruppen vorgeschlagen.[2]) Aus dem Vergleich der

[1]) Bei Lösungen ist die Zusammensetzung des gelösten Stoffes in lösungsmittelfreiem Zustand maßgebend.

[2]) M. Bergmann, B. 59, 2973 (1926).

Digitized by Google

verschiedenen Aggregationsgrade einer Individualgruppe entsteht der Begriff der Assoziation.

Man spricht gewöhnlich von Assoziation, wenn ein Stoff in *einem* Lösungsmittel einen größeren Teilchenumfang zeigt als in einem anderen Lösungsmittel, wenn also in dem ersten Lösungsmittel die reversible Aufteilung nicht bis zu den letzten charakteristischen Bausteinen, den Individualgruppen, fortschreitet, so daß man den kleineren Umfang der Individualgruppe erst durch weitere Verdünnung der Lösung oder durch Anwendung eines anderen Lösungsmittels nachweisen kann. Ebenso spricht man von Assoziation, wenn ein vergaster Stoff bei bestimmter Temperatur und bestimmtem Druck zunächst nicht bis in seine Individualgruppen aufgeteilt wird, sondern nur bis zu umfangreicheren Teilchen, die erst bei weiterer Erhöhung der Temperatur oder Verminderung des Druckes bis zu den Individualgruppen zerfallen. Es handelt sich also bei Assoziation stets um die Tatsache, daß ein Stoff unter Druck-, Temperatur- und Lösungsverhältnissen, unter welchen man eigentlich Aufteilung bis zu den Individualgruppen erwarten würde, zum Teil oder ganz in Aggregaten vom mehrfachen Umfang der Individualgruppen vorliegt.

Die Bezeichnung Polymerie wird gebraucht, wenn zwei oder mehrere verschiedene Stoffe sich bei gleicher Zusammensetzung durch verschiedenen Umfang ihrer Individualgruppen (in der üblichen Ausdrucksweise „ihres Molekulargewichtes") unterscheiden, wobei die verschiedenen Umfangszahlen in ganzzahligem Verhältnis stehen. Wenn man Polymerisationstheorien zur strukturchemischen Erklärung der Erscheinungen bei unseren Lactoliden oder zur strukturchemischen Erklärung der höheren Kohlenhydrate oder anderer Stoffgruppen (Proteine, Kautschuk) aufstellen will, so setzt man voraus, daß sich derartige Stoffe als „Polymerisate" genetisch aus „Depolymerisaten" oder „Grundstoffen" von kleinerem Umfang der Individualgruppe ableiten lassen. Der wichtigste Punkt für die Auswahl zwischen Assoziations- oder Polymerisationstheorien im einzelnen Fall liegt also in folgendem: Assoziat und

Digitized by Google

Dissoziat sind verschiedene Aggregationsgrade der Strukturbausteine einer einzigen Stoffart und werden durch Ausgleich von Temperatur, Druck und nötigenfalls Lösungsverhältnissen identisch. Polymerisat und Depolymerisat sind zwei verschiedene Stoffe, welche in allen Aggregatzuständen, in welchen sie überhaupt vorkommen, und in ihren echten Derivaten verschieden bleiben. Sie werden also durch gegenseitigen Ausgleich von Temperatur, Druck und Lösungszustand, solange ihre stoffliche Eigenart gewahrt bleibt, nicht identisch. Definitionen der Begriffe Assoziation und Polymerisation sind schon häufig gegeben worden.[1]) Die oben formulierte Fassung scheint mir insofern nützlich, als sie sich von valenzhypothetischen Voraussetzungen freihält und auch den in früheren Definitionen benutzten Unterschied zwischen chemischen und physikalischen, zwischen strukturchemischen und nichtstrukturellen Veränderungen beiseite läßt, deren begriffliche Abgrenzung unsicher und schwankend ist.

Zurückkehrend zu unserem Lactolidproblem überzeugen wir uns, daß die Verschiedenheit, welche unsere Lactolide im überhitzten Gaszustand und im gelösten Zustand zeigen, schon durch wechselseitige Anpassung von Temperatur und Druck und durch Zugabe oder Fortnahme von Lösungsmitteln völlig zum Ausgleich gebracht wird. Es handelt sich also bei den verschiedenen Teilchengrößen des gelösten und des gasförmigen Lactolids in jedem einzelnen Fall um verschiedene Aggregationszustände *einer* Stoffart. Es handelt sich um Assoziation, nicht um Polymerisation.

Ist mit dieser Entscheidung zugleich auch die Struktur der assoziierten Lactolidformen bestimmt? Haben die völlig dissoziierte und die assoziierte Form jedes Lactolids die gleiche Struktur oder bietet die Assoziationserscheinung, wenn sie so stark ausgeprägt ist wie bei unseren Beispielen,

---

[1]) Vgl. z. B. die neueren Ausführungen von G. Schroeter, B. 49, 2697 (1916) und 53, 1917 (1920); H. Staudinger, B. 53, 1073 (1920) und Helv. 8, 331 (1925); K. Hess, A. 435, 103 (1924); H. Pringsheim, Naturw. 12, 360 (1924); M. Bergmann, Naturw. 12, 1155 (1924).

Digitized by Google

Anlaß, für Assoziat und Dissoziat je eine besondere Strukturformel aufzustellen?

Wir befolgen im allgemeinen die Gewohnheit, für jeden Stoff, gleichgültig, in welchem Aggregatzustand er vorliegt, nur eine einzige Strukturformel aufzustellen und zu benutzen. Nur bei ganz vereinzelten Stoffen, welche mit Änderung von Temperatur, Druck oder Lösungzustand ihren Teilchenumfang und zugleich andere physikalische Eigenschaften (z. B. Farbe) und ihr chemisches Verhalten in ausgesprochener Form verändern, ziehen wir auch einen Wechsel der Struktur in Betracht, z. B. für Stickstoffdioxyd, für Nitrosoverbindungen oder für Triphenylmethyl und ähnliche Radikale. Eine derartige Handhabung entspringt dem Gedankenkreis der sogenannten klassischen Strukturlehre, welche den Unterschied der verschiedenen Stoffarten zu erfassen suchte und darum die einzelnen Stoffe im Zustand selbständiger Moleküle formulierte, ohne jene Kräfte zu berücksichtigen, welche beim reversiblen Übergang eines Stoffes von einem Aggregationszustand in einen anderen in Tätigkeit treten oder verschwinden. Die Isomerieerscheinungen, deren Erfassung durch die Begriffswelt der klassischen Strukturlehre ermittelt wird, bestehen in solchen Differenzen der Struktur- und Symmetrieverhältnisse, welche Stoffart von Stoffart durch alle Aggregationsstadien hindurch unterscheiden.

Einen Fortschritt, dessen grundsätzliche Bedeutung für unsere Frage und dessen Konsequenzen vielleicht zunächst nicht ganz erkannt worden ist, bahnt hier die Formelsprache und Begriffswelt der Wernerschen Lehre von den Verbindungen höherer Ordnung an: Die Strukturlehre Werners analysiert und formuliert ihre Verbindungen höherer Ordnung in festem Zustande.[1]) Sie nimmt dabei in ihre Formeln auch solche Strukturelemente auf, welche an den festen Aggregatzustand gebunden sind und parallel mit ihm lediglich durch Veränderung von Temperatur,

[1]) Vgl. P. Pfeiffer, Z. a. Ch. 112, 96 (1920) u. M. Bergmann, B. 59, 2973 (1926).

Digitized by Google

Druck oder Anwendung eines Lösungsmittels in reversibler Form zum Verschwinden und Wiederauftreten gebracht werden können („aggregierende Bindungen"). Hier braucht nur an die Formeln aller jener Verbindungen höherer Ordnung erinnert zu werden, welche schon beim Auflösen oder beim Versuch der Vergasung in mehrere verschiedene Aufbaubestandteile dissoziieren und lediglich durch Entfernung des Lösungsmittels und Rückkehr auf die ursprüngliche Temperatur und den ursprünglichen Druck ohne weiteres regeneriert werden. Der Versuch, z. B. beim Chinhydron die Verknüpfung der Hydrochinonmit den Chinonteilen auf chemische Bindung zwischen bestimmten Atomen oder Atomgruppen des Chinon- und Hydrochinonteiles zurückzuführen und diese Bindungen als „Nebenvalenzen" von den „Hauptvalenzen" der beiden Teilstücke (Chinon und Hydrochinon) zu unterscheiden, bedeutet im Sinne unserer Begriffsbildung[1]) die strukturchemische Erfassung „aggregierender Bindungen" und ihre Unterscheidung von den „individuellen Bindungen" des Chinon- und des Hydrochinonteiles. Genau dasselbe gilt, wenn die Wernersche Lehre bei einer gewissen Verbindungsklasse (allgemeiner Typus der Platinchlorid–Chlorwasserstoffsäure) vom Standpunkt eines Zentralatoms aus zwischen Bindung in erster und zweiter Sphäre oder zwischen direkter und indirekter Bindung unterscheidet, je nachdem, ob die Bindung ionogen ist oder nicht; auch hier handelt es sich um die Unterscheidung von aggregierenden und individuellen Bindungen und um die strukturchemische Erfassung aggregierender Bindungen.[2])

[1]) Vgl. B. 59, 2973 (1926).

[2]) Daß Werner den Unterschied zwischen aggregierenden und individuellen Bindungen in den beiden oben erwähnten Fällen durch zwei verschiedene Begriffsbildungen wiedergibt (Haupt- und Nebenvalenzen einerseits, direkte und indirekte Bindung andererseits) liegt daran, daß er für die Begriffsbildung der Nebenvalenz von der Molekülnatur der individuellen Spaltstücke ausgeht („Als Nebenvalenzen bezeichnet man Affinitätswirkungen, welche die stabile Verkettung von Radikalen, die als selbständige Moleküle beständig sind, vermitteln", vgl. A. Werner, Neuere Anschauungen, 4. Aufl., S. 64). Diese

Digitized by Google

Wir behandeln also schon heute in gewissem Umfang jene aggregierenden Kräfte, welche in den Verbindungen höherer Ordnung die verschiedenartigen Baugruppen zusammenhalten, als chemische Kräfte, deren Vorhandensein mitbestimmend auf das Zustandekommen des gesamten Strukturbildes hinwirkt. Man hat nun keinen Grund, die Verhältnisse anders zu betrachten, wenn die aufbauenden Gruppen (Individualgruppen) eines Krystalles oder eines anderen Assoziates oder Aggregates untereinander gleich sind, wenn also eine Verbindung erster Ordnung vorliegt. Die aggregierenden Kräfte, welche die Individualgruppen der Krystalle von Verbindungen erster Ordnung zusammenhalten, gehorchen in ihrem Verhalten gegen den Einfluß von Lösungsmitteln, von Temperatur und Druck ganz denselben Regeln wie die aggregierenden Kräfte in den Krystallen der Verbindungen höherer Ordnung. Man kommt also zu einer einfachen Betrachtung der Dinge, wenn man sich vor Augen hält, daß der Unterschied zwischen den krystallisierten Verbindungen höherer Ordnung und den Krystallen einfacher Stoffe kein Unterschied des Verhaltens bei der Aufteilung, kein Unterschied der aggregierenden Kräfte ist, sondern nur ein formal-systematischer insofern, als die Krystalle der Verbindungen höherer Ordnung aus mehreren verschiedenen Individualgruppen aufgebaut sind, die Krystalle der Verbindungen erster Ordnung dagegen nur aus einer Art von Individualgruppen. Die wichtige, von Paul Pfeiffer[1]) erkannte Tatsache, daß die Krystalle nach denselben strukturchemischen und sterischen Gesetzen aufgebaut sind wie die Verbindungen höherer Ordnung, findet ihre Erklärung darin, daß die Lehre von den Ver-

---

Molekülnatur ist bei den individuellen Spaltstücken der Verbindungen vom Typus der Platinchloridchlorwasserstoffsäure nicht vorhanden. Die einheitliche Zusammenfassung dieser Erscheinungen wird erst möglich, wenn man, wie wir das getan haben, von einer Verquickung der Valenz- und Strukturverhältnisse mit dem Molekülbegriff außerhalb des Gaszustandes absieht.

[1]) Z. a. Ch. **92**, 376 (1915); vgl. auch P. Niggli, Z. a. Ch. **94**, 207 (1916).

Digitized by Google

bindungen höherer Ordnung fast ausschließlich an krystallisierten Stoffen entwickelt worden ist, und daß einer ihrer wesentlichen Unterschiede gegenüber der klassischen Strukturlehre in der Berücksichtigung aggregierender Kräfte liegt.

Gaszustand und Krystallzustand sind hiernach als zwei grundsätzlich verschiedene Valenz- und Strukturzustände zu betrachten und bilden für jene Stoffe, die in diesen Aggregatzuständen auftreten, zwei strukturchemische Grenzzustände, die durch eine Reihe struktureller Zwischenstadien ineinander übergehen. Für Stoffe, die nicht im Gaszustande der strukturchemischen Behandlung unterworfen werden sollen, zerfällt das Strukturproblem in zwei Teilaufgaben: Einerseits sind jene Atomgruppen zu ermitteln und zu untersuchen, welche beim reversiblen Übergang durch mehrere Aggregationszustände hindurch ihren Zusammenhang bewahren (Individualgruppen); und andererseits sind jene Bindungen zu ermitteln, welche ein Ausfluß des besonderen Aggregationszustandes sind (aggregierende Bindungen).[1]) In der zweiten Teilaufgabe begegnen sich Wernersche Lehre, Kolloidchemie und moderne Krystallbaulehre.

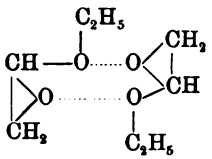
In Konsequenz dieser Betrachtungsweise hätte man unseren Lactoliden im dissoziierten und im assoziierten Zustande insofern eine verschiedene Struktur zuzuschreiben, als im assoziierten Zustande durch das Hinzukommen aggregierender Bindungen das Valenzbild beeinflußt und geändert wird. Man hätte also für die assoziierte Form eine besondere Strukturformel zu wählen. Außer an Formel III hätte man dabei noch an Formeln wie IV und V zu denken, welche für einen hierhin gehörigen Fall in ähnlicher Weise schon früher von M. Bergmann und St. Ludewig[2]) in Betracht gezogen worden sind.

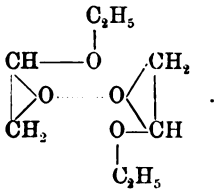
---

[1]) Außerhalb des krystallinischen Zustandes werden im allgemeinen verschiedene Aggregationsstufen nebeneinander vorliegen. Hier kann naturgemäß nur ein statistischer Mittelwert zum Gegenstand einer Formulierung gemacht werden.

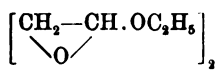
[2]) A. **436**, 175 (1923).

Digitized by Google

IV. 

V. 

Formel III hat den Nachteil, daß sie keine Rechenschaft von der möglichen reversiblen Aufteilung in zwei Spaltprodukte gibt. Die Formeln IV und V deuten diese Möglichkeit zwar an, sind aber in der eindeutigen Lokalisierung der aggregierenden Bindungen vorerst noch unbewiesene, wenn auch in mancher Hinsicht recht plausible Hypothesen. Will man also den assoziierten Zustand der Lactolide überhaupt durch Formeln wiedergeben, so tut man vorerst wohl besser, allgemeiner gehaltene Formeln, wie z. B.



zu benutzen.

Bei der größeren Mehrzahl der Stoffe liegt die Sache heute noch ähnlich: Die Aufgabe, die Verschiedenheit der Valenzverhältnisse innerhalb und zwischen den Individualgruppen, welche die einzelnen Aggregationszustände desselben Stoffes unterscheidet, durch Formeln wiederzugeben, wird vorerst eine verfrühte und in ihrem Erfolg unsichere Bemühung sein. Bei solchen Verbindungen erster Ordnung, die leicht in ihre einzelnen Individualgruppen aufgeteilt werden, kann man sich vorerst (wie bisher) damit begnügen, die Struktur dieser Individualgruppen aufzusuchen und nur diese in der Formel wiederzugeben. Diese Formel mag dann als idealisierte Einheitsformel auch außerhalb des Gaszustandes gelten, soweit es sich nicht um die Darstellung des speziellen Aggregatzustandes, sondern nur um die des allgemeinen Chemismus der betrachteten Verbindung handelt; denn im allgemeinen wird der Chemismus derartiger Stoffe fast ausschließlich von der Struktur der Individualgruppen, nicht aber von den leicht lösbaren aggregierenden Bindungen beherrscht sein. Dagegen wird der unter-

Digitized by Google

schiedslose Gebrauch molekularer Einheitsformeln für alle Aggregatzustände bei solchen Stoffen zu einem ausgesprochenen Mangel, bei welchen aggregierende Bindungen ausschlaggebend den Chemismus beeinflussen, mag es sich nun um Verbindungen höherer Ordnung handeln oder um Stoffe, welche den aggregierten Zustand in irgendeiner Form mit Hartnäckigkeit festhalten. In der Notwendigkeit, bei derartigen Stoffen die Strukturchemie und die Stereochemie der aggregierenden Bindungen zu berücksichtigen, scheint mir eine der Wurzeln des wachsenden Interesses zu sein, welches der Chemiker der Entwicklung der modernen krystallographischen Verfahren und ihrer Anwendung auf „hochmolekulare" Stoffe entgegenbringt.

Die Erkenntnis dieser Notwendigkeit ist allerdings für die Chemie der höheren Kohlenhydrate (wie der Eiweißstoffe und anderer „hochmolekularer" Stoffe) erst verhältnismäßig spät gereift. Dies liegt wohl daran, daß bei den höheren Kohlenhydraten der Unterschied im Verhalten der individuellen und der recht beständigen aggregierenden Bindungen so wenig ausgeprägt ist, daß man bis in die neueste Zeit zwischen beiden nicht hinreichend unterschied. In dieser Richtung mag der künftige Nutzen der im vorstehenden am Beispiel der assoziierten Lactolide dargelegten Begriffsbildung liegen, welche eine Methodik zur eindeutigen Unterscheidung der beiden Bindungsarten ermöglicht.

Wir haben bei den höheren Kohlenhydraten, ganz ähnlich wie bei unseren Lactoliden, zu fragen, ob die in den kolloiden Lösungen oder in den unlöslichen Stoffen auftretenden umfangreichen Teilchen schon die letzten individuellen Struktureinheiten vorstellen oder, ob sie noch als Aggregate kleinerer Individualgruppen anzusprechen sind. Verhältnismäßig einfach hat sich diese Frage beim Inulin entscheiden lassen, weil man hier im flüssigen Ammoniak ein Lösungsmittel gefunden hat[1]), welches Inulin bis zu Teilchen vom Umfang $C_{12}H_{20}O_{10}$ eines Difructosans aufteilt. Mit E. Knehe habe ich nachweisen können, daß

[1]) L. Schmidt u. B. Becker, B. 58, 1968 (1925).

Digitized by Google

diese Aufteilung lediglich durch Abdunsten des Ammoniaks wieder vollständig rückgängig gemacht wird, so daß unmittelbar unverändertes Inulin zurückgebildet wird. Festes Inulin, seine Kolloidteilchen in wäßriger Lösung und seine hochdispersen Teilchen in flüssigem Ammoniak sind nach den weiter oben gegebenen allgemeineren Darlegungen nur verschiedene Aggregationszustände eines einzigen Stoffes.

Schwieriger wird die Frage bei solchen höheren Kohlenhydraten, bei welchen die direkte Anwendung der Lösungsverfahren keine eindeutigen Resultate geliefert hat, weil man kein geeignetes Lösungsmittel gefunden hat. Man kann hier den Kreis der benutzbaren Lösungsmittel dadurch erweitern, daß man statt des freien Kohlenhydrates geeignete echte Derivate desselben untersucht. Dabei trachtet man danach, solche Derivate und solche Lösungsmittel zu finden, welche eine möglichst geringe Teilchengröße ergeben. So haben wir z. B. beim Inulin[1]) gefunden, daß sein Acetat durch Eisessig reversibel zu Teilchen vom Umfang eines Hexacetyldifructosans aufgespalten wird. Für das Acetat der Stärkeamylose[2]) konnte in Phenol eine reversible Aufteilung zum Umfang eines Triacetylglucosans sehr wahrscheinlich gemacht werden, und bei den Acetaten eines unlöslichen Cellobioseanhydrids[3]) und beim Lichohexosan[4]) liegen ähnliche Beobachtungen vor.

Um aus dem Verhalten der Acetate auf den Umfang der Individualgruppen des freien Kohlehydrats schließen zu können, bedürfen wir der Voraussetzung, daß Acetat und freies Kohlenhydrat im Verhältnis des echten Derivates zum Stammkörper stehen. Die Berechtigung für diese Voraussetzung entnehmen wir z. B. beim Inulin (genau wie bei der Betrachtung der Derivate irgendwelcher anderer chemischer Stoffe) aus der Tatsache, daß die Einführung der Acetyle unter den mildesten, bisher bekannten Versuchsbedingungen zwangsläufig zu un-

[1]) M. Bergmann u. E. Knehe, A. 449, 302 (1926).
[2]) Vgl. die weiter unten folgende Mitteilung.
[3]) M. Bergmann u. E. Knehe, A. 445, 1 (1925).
[4]) M. Bergmann u. E. Knehe, A. 448, 76 (1926).

Digitized by Google

serem Acetat führt, und daß die Entfernung der Acetyle zwangsläufig wieder zum ursprünglichen Inulin führt, ohne daß auf dem Hin- oder Rückweg Anzeichen für das Auftreten isomerer oder polymerer Zwischen- oder Nebenprodukte zu bemerken sind.[1]) Diese Voraussetzung würde nur dann hinfällig, wenn sich zeigen ließe, daß die Beziehung des freien Inulins zu unserem Hexacetat keine zwangsläufige ist, daß man also die Einführung von 6 Acetylen durch noch vorsichtigere Versuchsbedingungen so leiten kann, daß primär ein anderes Hexacetat entsteht, das einerseits unter unseren Versuchsbedingungen in unser Hexacetat und andererseits bei der Acetylabspaltung spontan in das ursprüngliche Inulin übergeht. Ebenso würde unsere Voraussetzung hinfällig, wenn bei der Acetylabspaltung aus unserem Hexacetat analoge Zwischenprodukte aufzufinden wären. Solange dies nicht gelingt und keinerlei Anzeichen vorliegen, daß es künftig gelingen könnte, dürfen wir annehmen, daß die Abspaltung der Acetyle aus unserem hochdispergierenden Acetylinulin, wenn irreversible Nebenreaktionen vermieden werden, zwangsläufig zum natürlichen Inulin führt, daß also Inulin und unser Acetylderivat als Stammkörper und echtes Derivat zusammengehören. So ergibt sich der Schluß, daß in den umfangreichen Kolloidteilchen des Inulins zahlreiche Bindungen vorhanden sind, die, wenn sie durch Acetylierung gelöst sind, mit der Entfernung der Acetyle spontan wieder auftreten, die also gelöst werden können, ohne daß damit die stoffliche Individualität des Inulins vernichtet und ein von Inulin verschiedener Stoff (in Form seines Acetats) geschaffen wäre. Diese durch Derivatbildung reversibel lösbaren Bindungen sind kein integrierender Bestandteil des Inulins, es sind aggregierende Bindungen. Die Individualgruppen des freien Inulins sind viel kleiner als seine Kolloidteilchen und entsprechen in der Zahl ihrer Zuckergruppen den Individualgruppen des Acetylinulins. Ganz analog ist die Beweisführung bei der Bestimmung der Individualgruppen

[1]) Bei allen derartigen Schlüssen handelt es sich immer nur um Wahrscheinlichkeitsschlüsse.

Digitized by Google

der Stärkeamylose und in anderen ähnlichen Fällen. Wenn eine derartige Beweisführung vorerst noch alle Mängel eines Wahrscheinlichkeitsbeweises an sich trägt, so muß man sich daran erinnern, daß es einen sicheren Beweis für die Zusammengehörigkeit zweier beliebiger Stoffe als Stammkörper und Derivat erst dann geben könnte, wenn wir zu einer unmittelbaren Beobachtung der gegenseitigen Stellung (d. h. Mittellage) ihrer Atome und ihrer Atombausteine befähigt wären.

Alkyl-lactolide des Salicylaldehyds;

von *Max Bergmann* und *Ernst von Lippmann.*

Alkyl-lactolide einfachster 1,2-Oxyaldehyde und 1,2-Oxyketone sind in den letzten Jahren[1]) in beträchtlicher Anzahl bekannt geworden.

Über einfache 1,3-Lactolide, die sich formal von der Cycloform (Lactolform) der Aldole ableiten würden, liegt dagegen noch wenig Material vor.

M. Bergmann und E. Kann[2]) haben die Vermutung ausgesprochen, daß die Neigung der Aldole, in „dimolekulare" Formen überzugehen, als Umwandlung der Oxyform in die Cycloform zu erklären sein dürfte. Danach wäre für die Lactolide derartiger Aldole das Auftreten in assoziierten Verbänden zu erwarten. Da Alkylverbindungen der Cycloform des einfachsten Aldols schwer zu gewinnen sind, haben Bergmann und Kann die Acetylverbindung untersucht und bei ihr in bezug auf die Neigung zur Bildung dimolekularer Verbände die Erwartung bestätigt gefunden.

---

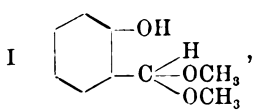
[1]) Letzte Mitteilung M. Bergmann u. M. Gierth, A. 448, 48 Dort Literatur.

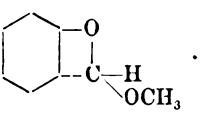
[2]) A. 438, 278 (1924).

Digitized by Google

Der Wunsch, *Alkyl*-lactolide eines 1,3-Oxyaldehyds in die Hand zu bekommen, hat sich beim Salicylaldehyd verwirklichen lassen. Der Salicylaldehyd führt uns zwar aus der Reihe der aliphatischen Oxyaldehyde heraus; aber für das Studium der Affinitätsverhältnisse bei Zuckern und Zuckerderivaten ist es notwendig, auch verwandte Stoffgruppen zu berücksichtigen.

Das Salicylaldehyd-methyl-lactolid (II) erhielten wir in bescheidener Ausbeute bei kurzem Erhitzen von Salicylaldehyd-dimethylacetal (I) unter sehr geringem Druck als farblose Prismen vom Schmelzp. 217—218° (korr.).





R. Pauli und R. von Buttlar[1]) erhielten schon beim Erhitzen des Acetals I unter Atmosphärendruck einen krystallisierten Stoff, der mit unserem Lactolid gleiche Zusammensetzung teilte, aber etwa 30° tiefer schmolz. Da seine Natur von den Entdeckern nicht aufgeklärt wurde, können wir nicht sagen, in welchem Verhältnis er zu unserem Lactolid steht.

Salicylaldehyd-methyl-lactolid zeigt in verdünnter Benzollösung bei deren Gefrierpunkt die doppelte Teilchengröße (gef. 268, ber. 272) wie in gefrierendem Phenol (gef. 128, ber. 136). Die stark verdünnten Dämpfe des Lactolids zeigen bei 234° ein Molekulargewicht von 150.

Ähnlich verhält sich das auf analogem Weg gewonnene Salicylaldehyd-äthyl-lactolid vom Schmelzp. 156° (gef. für M Mittelwert in Benzol 287, in Phenol 155, als Dampf bei 234° 164, ber. 150).

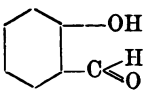
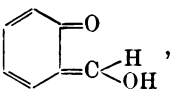
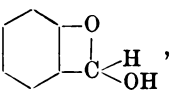
Die Cycloform des Salicylaldehyds zeigt also in den von uns untersuchten Alkyllactoliden deutliche, aber nicht sehr ausgeprägte Neigung zur Festhaltung dimolekularer Verbände. Aus der Phenollösung und aus dem monomolekularen Dampf konnte das krystallisierte Lactolid zurückgewonnen werden.

---

[1]) A. 383, 267 (1911).

Digitized by Google

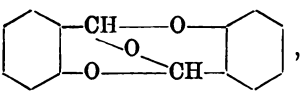
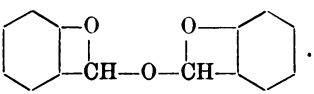
Die Bildung unserer Lactolide zeigt, daß das phenolische Hydroxyl des Salicylaldehyds befähigt ist, mit der Aldehydgruppe acetalbildend in Wechselwirkung zu treten. Beim freien Salicylaldehyd hat man also außer mit der gewöhnlichen Phenolaldehydform III und der ortho-chinoiden Form IV, die man beide bisher fast ausschließlich[1]) in Betracht gezogen hat, auch noch mit der Halbacetalform V zu rechnen.

III  , IV  , V  ,

Man wird solche Symbole nur als schematisierte Vereinfachungen betrachten dürfen, neben denen in Wirklichkeit die verschiedensten Übergangszustände auftreten.

Man könnte daran denken, einen ortho-chinoiden Strukturzustand des Salicylaldehyds etwa entsprechend IV als Stammkörper unserer Lactolide anzusprechen. Bei der fehlenden Färbung derselben hat aber eine solche Annahme keinerlei Wahrscheinlichkeit. Auch sollte man von einem ortho-chinoiden Mono-alkyläther infolge des noch vorhandenen Carbonyls große Reaktionsfähigkeit gegen Amine erwarten, von der wir nichts bemerkt haben. Wir halten darum eine Lactolidstruktur entsprechend Formel II für die wahrscheinlichste.

Die Auffindung von Lactoliden des Salicylaldehyds hat auch einiges Interesse für die strukturelle Auffassung des sogenannten Anhydro-disalicylaldehyds. R. Adams, M. F. Fogler und C. W. Kreger[2]) nehmen für diesen Stoff die Struktur VI an und verwerfen die Struktur VII mit der Begründung, daß sich viergliedrige Ringe gewöhnlich schwer bilden und selten sind. Diese Begründung verliert nunmehr einiges von ihrer Beweiskraft.

VI  , VII  .

[1]) Wegen einer weiteren ortho-chinoiden Formulierung vgl. Guillaumin, Bull. [4] 7, 425 (1910).

[2]) Am. Soc. 44, 1126 (1922).

Digitized by Google

Methyllactolid des Salicylaldehyds (II).

Für die Gewinnung des Lactolids gingen wir anfangs von reinem Salicylaldehyd-dimethylacetal aus. Später fanden wir, daß die Isolierung des Diacetals gar nicht notwendig ist und verfuhren dann folgendermaßen:

6 g Salicylaldehyd und 5,7 g Orthoameisensäure-methylester wurden in 5 ccm Methanol gelöst, mit 0,5 ccm einer normalen Auflösung von Chlorwasserstoff in absolutem Methanol tropfenweise versetzt; nach $^1/_4$ Stunde wurde kurz aufgekocht, abgekühlt und mit Silbercarbonat entchlort. Die geklärte Flüssigkeit ergab bei der üblichen Aufarbeitung 7 g rohes, nicht destilliertes Dimethylacetal als schwach gelben Sirup. Dieser wurde unter 0,5—1 mm auf 130° erhitzt. Dabei werden viel leichtflüchtige Stoffe abgespalten (Methylalkohol), welche den Druck erheblich erhöhen. Nach 20—30 Minuten, als der Druck wieder fast bis auf den ursprünglichen Wert gesunken war, kühlten wir ab und fügten 5 ccm Äther hinzu. Bei lebhaftem Schütteln ging die zähe, goldgelbe Masse größtenteils in Lösung, während das gebildete Lactolid sich in farblosen, prismatischen Krystallen abschied. Ihre Menge betrug je nach Gelingen des Versuchs 0,3—0,5 g, war also sehr unbefriedigend. Eine noch bescheidenere Menge konnte durch abermaliges Erhitzen der eingedampften Mutterlauge erhalten werden.

Das Methyllactolid schmilzt nach mehrmaliger Krystallisation aus Benzol bei 217—218° (korr.). Es bildet glänzende Prismen, die sich leicht in Chloroform und heißem Benzol, zunehmend schwerer in Alkohol, Essigester, Äther und sehr schwer in Petroläther und Wasser lösen. Von wäßrigen Säuren und Alkalien wird es trotz seiner geringen Löslichkeit in der Hitze rasch gespalten. Es gleicht darin ungefähr dem Äthyl-lactolid, bei welchem wir den Einfluß der Säurekonzentration auf die Spaltung etwas genauer bestimmt haben. Eine Verbindung des Lactolids mit Jod-jodkalium haben wir bisher nicht beobachtet.

6,110 mg Subst.: 15,842 mg CO_2, 3,330 mg H_2O. — 0,0824 g Subst.: 0,1431 g AgJ (nach Zeisel).

Digitized by Google

$C_8H_8O_2$ (136,1)	Ber. C 70,56	H 5,93	OCH_3 22,80
	Gef. „ 70,73	„ 6,10	„ 22,95.

Bestimmung des Molekulargewichts in Lösung nach dem Gefrierverfahren:

0,0491 g Subst.; 15,90 g Benzol; Konz. 0,3 Proc.; $\Delta = 0{,}059^0$; M = 268
0,0718 g „ ; 20,65 g Phenol; „ 0,35 „ ; $\Delta = 0{,}199^0$; M = 128
0,0424 g „ ; 16,62 g „ ; „ 0,25 „ ; $\Delta = 0{,}146^0$; M = 128.

$C_{16}H_{16}O_4$ Ber. M 272 $C_8H_8O_2$ Ber. M 136.

Das Methyl-lactolid ist demnach in Benzollösung assoziiert, in Phenollösung dagegen nicht.

Bestimmung der Dampfdichte nach O. Bleier und L. Kohn.

Heizflüssigkeit Chinolin, T = 234°, Konst. = 1189.

3,910 mg Subst.; 2,0 mm Anf.-Druck; 30,9 mm Paraffin Druckerhöhg.; M = 151.
4,114 mg Subst.; 4,0 mm Anf.-Druck; 33,0 mm Paraffin Druckerhöhg.; M = 148.

Das Lactolid ist also im Dampfzustand bei 234° kaum assoziiert; wir überzeugten uns, daß es bei der Versuchstemperatur unzersetzt sublimiert werden kann.

Äthyl-lactolid des Salicylaldehyds.

Die Darstellung aus 6 g Salicylaldehyd und 8 g Orthoameisensäure-äthylester in äthylalkoholischer Lösung verlief ganz analog wie beim Methyl-lactolid. Nur haben wir jetzt etwas höher (auf 160°) erhitzt. Aus den Zersetzungsprodukten wurde das Äthyl-lactolid durch Schütteln mit 5 ccm einer Mischung aus Äther–Petroläther (2:1) krystallisiert abgeschieden. Ausbeute 0,5—0,6 g. Nach dreimaliger Krystallisation aus einem Gemisch von Benzol und Petroläther bildet das Lactolid kleine glänzende Prismen vom Schmelzp. 156° (korr.).

Das Äthyl-lactolid löst sich spielend in Chloroform und Benzol, auch leicht in Essigester, etwas schwerer in Alkohol und Äther, sehr wenig in Petroläther und Wasser.

6,985 mg Subst.: 18,435 mg CO_2, 4,306 mg H_2O. — 0,1224 g Subst.: 0,1898 g AgJ (nach Zeisel).

$C_9H_{10}O_2$ (150,1)	Ber. C 71,98	H 6,72	OC_2H_5 30,01
	Gef. „ 72,00	„ 6,90	„ 29,75.

Digitized by Google

Bestimmung des Molekulargewichtes in Lösung nach dem Gefrierverfahren.

0,0555 g	Subst.;	11,33 g	Benzol;	Konz.	0,5 Proc.;	$\Delta = 0{,}087°$; M = 287
0,1067 g	„ ;	11,33 g	„ ;	„	1,0 „ ;	$\Delta = 0{,}167°$; M = 287
0,0203 g	„ ;	16,10 g	„ ;	„	0,13 „ ;	$\Delta = 0{,}021°$; M = 306
0,0521 g	„ ;	19,40 g	Phenol;	„	0,27 „ ;	$\Delta = 0{,}119°$; M = 165
0,0389 g	„ ;	20,35 g	„ ;	„	0,19 „ ;	$\Delta = 0{,}096°$; M = 145.

Das Äthyl-lactolid verhält sich in seiner Assoziationstendenz ähnlich wie das Methyl-lactolid. Aus der Phenollösung ließ sich das Lactolid durch Abtreiben des Phenols im Vakuum mit Wasser bei 40° und Versetzen des Rückstandes mit der 100fachen Wassermenge wiedergewinnen, wobei allerdings Verluste durch die Umständlichkeit der Operationen und die Löslichkeit und Flüchtigkeit des Lactolides unvermeidlich waren. Schmelzp. 156°. Gef. C 72,12, H 6,64.

Dampfdichte nach Bleier-Kohn bei 234° (Chinolin). K = 1189.

3,485 mg Subst.; 1,5 mm Anf.-Druck; 25,8 mm Paraffin Druckerhöhg.; M = 160.

3,467 mg Subst.; 4,0 mm Anf.-Druck; 24,5 mm Paraffin Druckerhöhg.; M = 168.

Auch hier haben wir uns überzeugt, daß das Lactolid unzersetzt sublimiert.

Beim Kochen des Äthyllactolids mit der 100fachen Menge $^n/_{10}$-Schwefelsäure trat nach wenigen Sekunden starker Geruch nach Salicylaldehyd und fast völlige Zersetzung ein. Mit $^n/_{100}$-Säure war der Geruch nach 15—20 Sekunden schwächer, und mit $^n/_{1000}$-Säure trat er erst nach mehreren Minuten und in sehr geringem Maße auf.

Mit Phenylhydrazin in siedendem Benzol gab das Lactolid kein Salicylaldehyd-phenylhydrazon.

Digitized by Google

Über die Individualgruppe der Amylose aus Kartoffelstärke;

von *Max Bergmann* und *Ewald Knehe*.

Die Frage nach Zahl und Verknüpfungsart der Traubenzuckerreste in den individuellen Strukturbausteinen der Stärkeamylose hat noch keine eindeutige Beantwortung gefunden. Die ältere Ansicht von der glucosidischen Vereinigung zahlreicher Zuckerreste ist bisher durch kein entscheidendes Experiment widerlegt. Seit 1913 bemüht sich H. Pringsheim[1]) nachzuweisen, daß die „komplexen Polysaccharide" und insbesondere die Kohlenhydrate der Stärke Polymerisationsprodukte relativ niedrig molekularer, aus wenigen Zuckerresten bestehender Grundkörper sind. P. Karrer hat sich in zahlreichen Arbeiten diesem Bestreben angeschlossen.[2]) Die Polymerisationshypothese hat die Forschung längere Zeit von dem Kernpunkt des Problems der höheren Kohlenhydrate abgelenkt; denn sie ersetzt die Frage nach der Struktur eines komplexen Kohlenhydrates durch die Frage nach einem „Grundkörper" oder „Elementarkörper", welcher durch Polymerisation (also durch Übergang in einen anderen Stoff mit anderen individuellen Eigenschaften) in das komplexe Kohlenhydrat übergeführt werden kann. Alle Versuche, diese Hypothese an der Stärkeamylose zu begründen und deren Grundkörper in Substanz zu gewinnen, blieben aber bisher begreiflicherweise ohne Erfolg. Immerhin glaubt Pringsheim durch eine Reihe von Abbaureaktionen Material für die strukturelle Beurteilung des „Grundkörpers" der Amylose erhalten zu haben: Pringsheim gibt an, durch Acetylieren der Amylose zum Hexacetat eines Disaccharid-anhydrids (Dihexosans) gelangt zu sein und durch Depolymerisation der freien Amylose in Glycerin bei 200° das freie Dihexosan

[1]) Vgl. insbesondere Naturw. 12, 360 (1924) und 13, 1084 (1925). In neuester Zeit spricht P. nicht mehr von Polymerisation, sondern von Assoziation; vgl. dazu nachfolgende Abhandlung.

[2]) P. Karrer, Polymere Kohlenhydrate, Leipzig 1925.

Digitized by Google

gewonnen zu haben. Durch Behandlung mit konz. Salzsäure soll Amylose in ein Disaccharid (Amylobiose) übergehen. Beim unvollständigen fermentativen Abbau der Amylose soll Dihexosan unter gewissen Umständen als Restkörper zurückbleiben.[1]) Nach Pringsheim[2]) dürfte darum der Schluß kaum zu widerlegen sein, daß in dem „Elementarkörper" der Amylose mindestens zwei glucosidisch verkettete Traubenzuckerreste enthalten seien. P. Karrer[3]), der durch Anwendung von Acetylbromid auf Stärke Heptacetyl-brom-maltose in ebensolcher Ausbeute erhalten hat wie aus Maltose, vertritt die Ansicht, der Grundkörper der sogen. Stärkeelementarmolekel sei ein Maltoseanhydrid, wobei Karrer eine Diskussion, ob die Vereinigung der Maltosegruppen in der Elementarmolekel durch lockere glucosidische Bindungen oder durch Nebenvalenzverkettung erfolgt, als vorerst zwecklos ansieht.

Allen bisherigen Darlegungen ist jedenfalls die Überzeugung gemeinsam, daß in der Amylose (und ebenso im Amylopektin) eine Mehrzahl von Traubenzuckerresten glucosidisch, d. h. nach Art der Polysaccharide miteinander verknüpft seien. Die Ansichten gehen nur auseinander über die genaue Zahl der Zuckerreste im Polysaccharid, ihre gegenseitigen Haftstellen und die Spannweite der intrasaccharidischen Sauerstoffbrücken. Dementsprechend sind neuerdings Zweifel entstanden, ob die Konfiguration der Maltose, welche aus Stärke gebildet wird, in den Stärkekohlenhydraten a priori vorgebildet ist, oder ob sie erst sekundär durch Umwandlung andersartiger Saccharidbindungen gebildet wird. Pringsheim sprach die Ansicht aus, daß sich Maltose aus den Polysacchariden der Stärke auf dem Umweg der vorübergehenden Spaltung in einen radikalartigen Glucoserest bilden könne. Auf Grund seiner schönen experimentellen Studien über den Wirkungsmecha-

---

[1]) K. Sjöberg, B. 57, 1251 (1924).

[2]) B. 57, 888 (1924).

[3]) Helv. 4, 263 (1921); Z. Ang. 35, 85 (1922); Polymere Kohlenhydrate, Leipzig 1925, S. 69 u. 88.

Digitized by Google

nismus der Amylasen kam R. Kuhn[1]) zu der Ansicht, daß beim diastatischen Stärkeabbau mit konstitutiver Umgruppierung mindestens eines Substituenten verknüpfte optische Umkehrerscheinungen auftreten. Auch hier wird das Vorhandensein mehrerer glucosidisch verknüpfter Zuckerreste angenommen.

Wir suchen das Strukturproblem der Stärkebestandteile zu fördern, indem wir nach dem Umfang der kleinsten strukturellen Baugruppe (Individualgruppe) fragen, welche sich unter Anwendung von Lösungsmitteln durch bloße Desaggregierung reversibel aus den komplexen Stärkeaggregaten herauslösen läßt. In dieser Mitteilung berichten wir über die Individualgruppe der Amylose. Da es an geeigneten Lösungsmitteln zur direkten Untersuchung der Amylose vorerst fehlt, haben wir sie in Form ihres Triacetylderivates untersucht.

Die Acetylierung von Stärke, löslicher Stärke und Stärkebestandteilen ist schon häufig Gegenstand der Untersuchung gewesen. Die Acetylierung der Amylose mit heißem Essigsäureanhydrid in Gegenwart von beträchtlichen Mengen Schwefelsäure, welche nach H. Pringsheim und K. Wolfsohn[2]) zum Acetat eines Disaccharidanhydrids führen soll, wurde schon erwähnt. In dem Wunsch, strukturelle Umlagerungen, wie sie hier unter dem Einfluß der Schwefelsäure zweifellos eingetreten sind, zu vermeiden, haben wir nach einem weniger bedenklichen Acetylierungsverfahren gesucht. Erfreulicherweise führte das Pyridinverfahren, das wir in ähnlicher Absicht schon beim Cellobioseanhydrid, beim Lichohexosan und beim Inulin mit Erfolg verwendet hatten, auch bei der Amylose zum erhofften Ziel. Wir gewannen mit seiner Hilfe unschwer eine Triacetylamylose, die, soweit unsere Beobachtungen reichen, als echtes Derivat der Amylose zu betrachten ist; denn bei Abspaltung der Acetyle liefert sie wieder ein Kohlenhydrat zurück, das im Drehungsvermögen, im Verhalten gegen Jod, in der Fähigkeit zur Maltosebildung bei

[1]) A. **443**, 1 (1925). [2]) B. **57**, 887 (1924).

Digitized by Google

Fermentation mit Malzdiastase vollständig der ursprünglichen Amylose glich.[1])

Die für unsere Fragestellung entscheidende Eigenschaft der Triacetylamylose liegt in der Tatsache, daß sie von gefrierendem Phenol zu Teilchen vom Umfang $C_6H_7O_5 . (COCH_3)_3$ eines dreifach acetylierten Glucoseanhydrids aufgeteilt wird. Aus der Phenollösung kann unverändertes Triacetat zurückgewonnen werden. Amylose läßt sich also auf dem Umweg über die Acetylverbindung in Teilchen mit nur einem Hexoserest aufspalten, die bei Entfernung der Acetyle spontan die Amylose regenerieren. Die Individualgruppe der Amylose hat den Umfang eines Glucoseanhydrids $C_6H_{10}O_5$. Die Inhaltssubstanz der Kartoffelstärke ist demnach im Gegensatz zu allen bisherigen Annahmen kein Polysaccharid, sondern ein stark aggregiertes Glucoseanhydrid.

Dieser Schluß ist allerdings nur dann gültig, wenn bei der Untersuchung des Acetats in Phenollösung die beobachteten niedrigen Teilchengrößen nicht durch sekundäre Störungen, wie Abdissoziation von Acetyl oder Acetoxylresten vorgetäuscht werden. Bisher sind derartige Störungen in der Zuckergruppe nicht bekannt geworden. Immerhin mahnen die von Ad. Grün und R. Limpächer[2]) beobachteten Dissoziationserscheinungen bei Fettsäureglyceriden zur Vorsicht in der Auswertung von mittleren Teilchengrößen der Lösungen von Estern. Wir werden uns bemühen, weiteres Material zur Beurteilung der Amylose beizubringen und diskutieren die Folgerungen aus unserer Untersuchung der Triacetylamylose unter dem ausdrücklichen Vorbehalt, daß sie nur gelten, wenn die Bestimmung seiner Teilchengröße nicht durch bisher unbekannte prinzipielle Störungen entstellt ist.

---

[1]) Wir beabsichtigten diesen Vergleich noch durch die Untersuchung der hydrolytischen Reaktionskonstante zu stützen. Wir können auf diese Versuche, zu denen ganz besonders gereinigte Präparate natürlicher Amylose erforderlich sind, erst später zurückkommen.

[2]) Vortrag auf der Versammlung deutscher Naturforscher und Ärzte, Düsseldorf 1926.

Digitized by Google

Die wichtigste Folgerung unserer Befunde wäre, daß Maltose und die anderen Di- und Polysaccharide, die man auf biologischem oder nichtbiologischem Weg aus Amylose gewonnen hat, nicht aus vorgebildeten Saccharidbindungen der Amylose stammen. Der Gedanke, daß ein Zuckeranhydrid durch hydrolytischen Eingriff in ein an Zuckerresten reicheres Polysaccharid übergehen kann, ist uns heute nicht mehr ganz fremd. Er ist als unausgesprochene und unbewiesene Hypothese z. B. in jeder Celluloseformel enthalten, welche diesem Kohlenhydrat ein Glucoseanhydrid zugrunde legt, also die Cellobiosebildung auf sekundäre Prozesse zurückführt, z. B. in den bekannten Formeln von Cross a Bévan (1901), von Green (1904) u. a.[1]) Hess und Mitarbeiter[2]) haben diese Hypothese ausdrücklich ausgesprochen und sich bemüht, ihr die erforderliche Grundlage durch den Nachweis der Glucoseanhydridnatur der Cellulose zu geben. Den exakten Nachweis derartiger Vergrößerungen von Individualgruppen hat M. Bergmann mit A. Miekeley und E. Kann[3]) und mit H. Ensslin[4]) an einigen Dipeptidanhydriden geliefert. Wir brachten damals den anormalen Verlauf der Hydrolyse mit dem hochmolekularen Zustand unserer Versuchsobjekte in Zusammenhang und zogen den Schluß, daß bei Stoffen, die ihren übermolekularen Zustand hartnäckig festhalten, die Aufteilung mit eingreifenden Chemikalien zu wechselnden Ergebnissen in bezug auf den Umfang der entstehenden Individualgruppen führen muß.[5])

---

[1]) Vgl. hierzu H. Pringsheim, Polysaccharide, 2. Aufl., S. 222, 1923.

[2]) A. **435**, 132 (1924). [3]) A. **445**, 17 (1925).

[4]) A. **448**, 38 (1926).

[5]) K. Hess u. H. Friese (A. **450**, 40 [1926] und Kolloidchem. Beih. **23**, 100 [1926]) sind dagegen der Ansicht, daß sich Cellobiose aus Acetylcellulose völlig unabhängig von deren Teilchengröße bilde. Ihrer Beweisführung liegt die Voraussetzung zugrunde, daß die Acetylcellulose in den Acetolyseflüssigkeiten, die neben Eisessig große Mengen von Bromwasserstoff oder von Schwefelsäure und Acetanhydrid enthalten, völlig zu einem monomolekularen acetylierten Glucoseanhydrid dispergiert sei. Für diese durchaus unwahrscheinliche Annahme fehlt jede experimentelle und theoretische Unterlage.

Digitized by Google

Das Verhalten der Amylose scheint für diesen Satz ein vorzügliches Beispiel.

Sofern sich die oben angegebene Struktur der Amylose weiterhin bestätigen läßt, so wird man die Ansichten über ihre Umwandlung in Maltose auf eine ganz neue Basis zu stellen haben. Dabei muß es besonders interessieren, zu untersuchen, ob diese Umwandlung eine direkte ist, oder ob intermediär andere Stoffe und besonders solche von der Natur der Disaccharidanhydride entstehen. Es ist verlockend, verschiedene naheliegende Vermutungen auszusprechen. Bis einwandfreies Versuchsmaterial vorliegt, verzichten wir aber lieber darauf, um nicht die Zahl kurzlebiger Hypothesen, die im letzten Jahrzehnt auf dem Gebiet der Stärke und der Cellulose so zahlreich aufgetreten sind, noch weiter zu vermehren.

Hingewiesen sei hingegen darauf, daß die Glucosanstruktur mit ihren beiden Sauerstoffringen die Möglichkeit für die von Kuhn[1]) geforderten verschiedenen Angriffspunkte der beiden verschiedenen Amylasetypen bietet. Auch die Notwendigkeit von strukturellen und optischen Umkehrerscheinungen auf dem Wege zur Maltose ist durch die neue Struktur ohne weiteres gegeben.

Gegenstandslos geworden ist die Frage, ob in der Amylose nur α-glucosidische Bindungen oder auch β-glucosidische und Saccharidbindungen auftreten, sofern man unter Saccharidbindungen solche versteht, welche zwei Zucker lösungsbeständig miteinander verbinden.

Triacetylamylose.

Die Gewinnung der Amylose aus Kartoffelstärke und ihre Abtrennung von Amylopektin erfolgte nach der Vorschrift von A. R. Ling und D. R. Nanji.[2]) Die Reinheit der erhaltenen Amylose wurde durch die Elementaranalyse und die Bestimmung des Drehungsvermögens kontrolliert.

0,1140 g Subst. (bei 78° und 0,5 mm über P_2O_5 getrocknet): 0,1860 g CO_2 und 0,0648 g H_2O.

---

[1]) A. **443**, 1 (1925). [2]) Soc. **123**, 2673 (1923).

Digitized by Google

$[C_6H_{10}O_5]$ (162,08)	Ber. C 44,42	H 6,22
	Gef. „ 44,50	„ 6,36.

Die optische Untersuchung von Amylose bereitete Schwierigkeiten, weil sie in reinem und völlig getrocknetem Zustand bei kurzem Erwärmen mit Wasser meist recht unvollständig in Lösung geht. Wir verfuhren darum auf folgende Weise: Die Amylose wurde zunächst mit wenig Wasser zu einem dünnen Brei verrieben, dann mit mehr Wasser in einem Quarzkolben 10 Min. im Bad von 95° erhitzt, abgekühlt, zentrifugiert und die überstehende Flüssigkeit noch durch Papier filtriert. Jetzt wurde gewogen, optisch untersucht und durch Verdampfen eines gewogenen Teiles im Platintiegel und Trocknen unter 0,5 mm und 78° über P_2O_5 der Gehalt der Lösung bestimmt. Wir fanden so

$$[\alpha]_D^{20} = \frac{+0{,}96^\circ \times 19{,}149}{0{,}5 \times 1{,}0013 \times 0{,}1934} = +\,189{,}9^\circ$$

ganz in Übereinstimmung mit M. Samec und A. Mayer[1]) und R. Kuhn[2]), welche $[\alpha]_D = +\,189^\circ$ fanden.

Über den begrenzten Wert einer derartigen Untersuchungsmethode, bei welcher immer nur ein Teil des Präparates optisch erfaßt wird, sind wir uns nicht im unklaren.

Die Acetylierung der Amylose nach dem Pyridinverfahren haben wir, wie in ähnlichen Fällen, bei mäßiger Wärme vorgenommen und haben lieber eine mehrtägige Dauer des Versuches in Kauf genommen, als uns durch weitere Erhöhung der Versuchstemperatur der Gefahr störender sekundärer Prozesse auszusetzen. Außerdem haben wir mit einem beträchtlichen Überschuß von Pyridin gearbeitet.

4 g sorgfältig getrockneter Amylose wurden mit 64 ccm reinem, wasserfreiem Pyridin und 40 ccm Essigsäureanhydrid unter sehr häufigem Umschütteln 6—7 Tage aufbewahrt, wobei unter mäßiger Braunfärbung fast völlige Lösung erfolgte. Jetzt wurde die dicke Flüssigkeit zunächst durch Zentrifugieren von einer geringen Menge ungelöster Teilchen (bis 2 Proc. der eingesetzten Amylose) befreit, unter Kühlung mit 80 ccm Eisessig verdünnt und sofort in dünnem Strahl unter Rühren in viel Eiswasser eingegossen. Die gebildete Acetylamylose schied sich dabei in fast farblosen Flocken

[1]) Koll. Beih. **13**, 284 (1921). [2]) A. **443**, 50 (1925).

Digitized by Google

ab. Sie wurden nach dem Absaugen wiederholt mit frischem Wasser sorgfältig verrieben und schließlich auf Ton an reiner Luft getrocknet.

Zur weiteren Reinigung wurde das Rohacetat mit 100 ccm Essigäther erst in der Kälte gründlich verrieben, dann aufgekocht, abgekühlt, zentrifugiert und der Rückstand nochmals auf die gleiche Weise mit 100 ccm Essigäther verarbeitet. Jetzt hinterblieben nur ganz geringe Mengen von Verunreinigungen. Aus den vereinigten Auszügen flockte die Triacetylamylose auf Zusatz von 300 ccm Äther aus. Es wurde noch wiederholt mit Äther verrieben und gewaschen. Die Ausbeute an diesem Produkt betrug etwa 90 Proc. der theoretisch möglichen Menge.

Die folgenden Analysen entstammen drei verschiedenen auf die gleiche Weise bereiteten Präparaten, die durchweg in der gleichen Reihenfolge aufgeführt sind. Sie sind alle bei 78° unter 0,5 mm über P_2O_5 auf konstantes Gewicht gebracht.

0,1031 g (0,1133 g; 0,1120 g) Subst.: 0,1891 g (0,2079 g; 0,2052 g) CO_2 und 0,0531 g (0,0574 g; 0,0563 g) H_2O. — 0,2170 g (0,2136 g; 0,2124 g) Subst. verbrauchten bei der Acetylbestimmung nach Freudenberg 11,25 ccm (11,10 ccm: 11,00 ccm) $^n/_5$-NaOH.

	$[C_{12}H_{16}O_8]$ (288,19)		
Ber.	C 49,98	H 5,60	CH_3CO 44,80
Gef.	„ 50,02, 50,04, 49,96	„ 5,76, 5,66, 5,62	„ 44,62, 44,73, 44,57.

Optische Untersuchung in Chloroform

$$[\alpha]_D^{16} = \frac{+ 4{,}61^\circ \times 5{,}5244}{0{,}5 \times 1{,}4852 \times 0{,}1941} = + 176{,}7^\circ.$$

Andere Bestimmungen mit verschiedenen Präparaten ergaben 176,6°, 175,9° und 175,2°.

Um eine weitere Garantie für die Einheitlichkeit derartiger Präparate zu haben und um zu sehen, ob die bei ihrer Gewinnung benutzte vieltägige Behandlung mit Essigsäureanhydrid und Pyridin nicht eine fortlaufende Veränderung zur Folge hat, haben wir eines unserer analysierten Präparate von Triacetylamylose nochmals 7 Tage lang genau wie in der eingangs gegebenen Vorschrift mit dem Acetylierungsgemisch behandelt und aufgearbeitet. Bei dieser Nachacetylierung und den damit verbundenen Operationen trat schließlich ein Verlust von 20 Proc. der Substanz ein,

Digitized by Google

aber trotzdem keine Änderung der Zusammensetzung und des Drehungsvermögens, wie folgende Zahlen zeigen:

0,1112 g Subst.: 0,2030 g CO_2 und 0,0566 g H_2O.

$[C_{12}H_{16}O_8]$ (288,19)	Ber. C 49,98	H 5,60
	Gef. „ 49,79	„ 5,69.

$$[\alpha]_D^{22} = \frac{+\ 2{,}91^\circ \times 5{,}6794}{0{,}5 \times 1{,}4768 \times 0{,}1268} = +\ 176{,}5^\circ \text{ (in Chloroform).}$$

Triacetylamylose löst sich nicht oder nur sehr schwer in Wasser, Äther, absolutem Alkohol, Methylalkohol und Benzol, sehr viel leichter oder leicht in warmem Essigäther, warmem Aceton und warmem Tetrachloräthan, ferner in der Kälte in Essigäther und besonders in Chloroform und Eisessig. In Phenol löst sie sich bei 40° nur ziemlich schwer und langsam.

Bestimmung der Teilchengröße in Phenol nach dem Gefrierverfahren.

Substanz in g	Phenol in g	Konz. in Proc.	Δ-Gefrierp. in °	Zeit d. Ablesung[1] in Stunden	M. gef.
0,0213	13,95	0,15	0,038	15	289
0,0430	13,95	0,30	0,068	4	326
0,0620	13,95	0,44	0,109	3 u. 18	294
0,0695	13,95	0,49	0,121	3	296
0,0228	13,60	0,17	0,040	4	301
0,0525	13,60	0,38	0,075	18	371
0,0745	13,60	0,55	0,124	6	318
0,0929	13,60	0,68	0,151	18	325

Abspaltung der Acetyle aus Triacetylamylose.

6 g Triacetat wurden bei 21° mit 150 ccm einer $^n/_2$-absoluten alkoholischen Kalilauge $^1/_2$ Stunde intensiv geschüttelt. Dann wurde mit n-Essigsäure möglichst genau auf Lackmus neutralisiert, von der etwas klebrigen Abscheidung abgegossen, mit frischem Alkohol unter Zusatz von etwas n-Essigsäure

[1]) Diese Angabe bedeutet die Zeit, welche von der letzten Substanzzugabe bis zur nächsten Ablesung der Depression verstrichen war. Die Depressionszahlen sind stets Mittelwerte aus mindestens 5—7 aufeinanderfolgenden Ablesungen, deren Abweichungen nicht über ± 0,002° betrugen.

Digitized by Google

verrieben, abgesaugt, mit absolutem Alkohol gewaschen und wieder abgesaugt. Jetzt wurde in 200 ccm Wasser von 35—40° gelöst, erneut auftretende alkalische Reaktion wieder genau ausneutralisiert und nach Zentrifugieren oder Filtrieren die Lösung unter Eiskühlung durch Zusatz von 300 ccm absolutem Alkohol gefällt. Den voluminösen, ein wenig gefärbten Niederschlag behandelten wir nun wiederholt mit frischem Alkohol, wobei er feinkörnig wurde. Nach dem üblichen Behandeln mit Alkohol und Äther wurde schließlich abgesaugt und die feinpulvrige Substanz sorgfältig getrocknet. Ausbeute 3,4 g.

0,1514 g Subst.: 0,2477 g CO_2 und 0,0880 g H_2O.

$[C_6H_{10}O_5]$ (162,08)	Ber. C 44,42	H 6,22
	Gef. „ 44,62	„ 6,50.

$$[\alpha]_D^{20} = \frac{+ 1{,}36° \times 10{,}5730}{0{,}5 \times 1{,}0029 \times 0{,}1513} = + 189{,}5°.$$

Das stimmt genau mit dem Wert überein, den eine direkt aus Kartoffelstärke bereitete Amylose gibt. Auch sonst zeigt unser regeneriertes Kohlenhydrat alle Eigenschaften der Amylose. Wir erwähnen noch die Blaufärbung mit Jodlösung und das negative Verhalten gegen Fehlingsche Lösung. Die wäßrige Lösung des Regenerates trübt sich beim Stehen genau wie Amyloselösungen. Über die Spaltung der regenerierten Amylose unter Maltosebildung werden wir demnächst im Zusammenhang mit anderen Versuchen berichten.

Es schien uns nicht ganz überflüssig, den Beweis zu führen, daß bei der Abspaltung der Acetyle die Bildung des freien Kohlenhydrates nicht durch irreversible Strukturumwandlungen kompliziert wird. Dafür war erneute *Rückverwandlung ins Triacetat* das geeignetste Mittel. Aus 1,5 g regen. Amylose erhielten wir dabei 2,4 g Triacetat, das folgende Zahlen gab:

0,1277 g Subst.: 0,2336 g CO_2 und 0,0653 g H_2O. — 0,2150 g Subst. verbrauchten 11,15 ccm $^n/_5$-NaOH. (Acetylbestimmung).

$[C_{12}H_{16}O_8]$ (288,19)	Ber. C 49,98	H 5,60	CH_3CO 44,80
	Gef. „ 49,89	„ 5,72	„ 44,64.

$$[\alpha]_D^{20} = \frac{+ 3{,}07° \times 5{,}6214}{0{,}5 \times 1{,}4784 \times 0{,}1321} = + 176{,}7° \text{ (in Chloroform).}$$

Digitized by Google

Über Licho-hexosan und Lichenin;

von

Max Bergmann und *Ewald Knehe.*

In ihrer kürzlich erschienenen Mitteilung über Abbauprodukte des Lichenins korrigieren Pringsheim und Routala[1]) die Angaben von Pringsheim, Knoll und Kasten[2]) bezüglich des beim Glycerinabbau von Lichenin erhaltenen Hexosans und bringen sie mit unseren Befunden in Übereinstimmung. Trotzdem bekämpfen sie erneut in ausführlicher Diskussion unsere theoretischen Anschauungen vom Aufbau der komplexen Kohlenhydrate. Zum sachlichen Teil der Darlegungen von Pringsheim und Routala sind einige Bemerkungen notwendig. Pringsheim und Routala schreiben:

„Bergmann leugnet die Individualität unseres Lichosan: Da er aber die seines eigenen Präparates mit den Worten „zum Beispiel liegt keine Beobachtung vor, welche ganz sicher beweisen könnte, daß unser Hexosan wirklich nur aus *einer* Art von Hexoseanhydrid aufgebaut ist" selbst in Zweifel stellt, so liegt keinerlei Grund für eine neue Benennung unseres Lichosans als Lichohexosan vor. Wir schlagen vor, diesen unnützen Namen, der nur Verwirrung anzurichten geeignet ist, wieder aus der Literatur zu streichen."

Hier liegt ein mehrfacher Irrtum vor. Wir sprachen nicht von einer *Verunreinigung*[3]) unseres Hexosans, sondern von der Möglichkeit *eines komplizierten Aufbaues* desselben. Wir deuteten an, und haben dies an anderen Stellen auch für Inulin und die übrigen komplexen Kohlenhydrate dargelegt[4]), daß Analysen, konstante Drehungszahlen und Bestimmungen der Teilchengröße noch keinerlei Gewähr dafür

[1]) A. 450, 255 (1926). [2]) B. 58, 2135 (1925).

[3]) Pringsheim u. Routala zitieren unsere Worte unvollständig. An der gleichen Stelle [A. 448, 86 (1926)] haben wir nämlich unser Lichohexosan ausdrücklich als vollständig frei von Fremdkörpern und als völlig rein bezeichnet.

[4]) M. Bergmann u. E. Knehe, A. 449, 305 (1926); M. Bergmann, B. 59, 2979 (1926).

Digitized by Google

bieten, daß derartige Kohlenhydrate nur aus *einer* Art von strukturellen Bausteinen aufgebaut sind. Es könnten z. B. im Licho-hexosan etwa zwei strukturell verschiedene Hexoseanhydride zu einer Verbindung höherer Ordnung zusammengetreten sein. Derartige Möglichkeiten haben mit einer mangelnden Individualität nichts zu tun. Es scheint uns die Pflicht eines gewissenhaften Experimentators, auf jene Punkte hinzuweisen, welche durch die von ihm beigebrachten Befunde nicht zur Entscheidung gebracht sind und noch weiterer Experimente bedürfen. Wir hatten nicht den geringsten Anlaß, derartige ergänzende Experimente vorzunehmen, weil wir uns mit dem Licho-hexosan nur insoweit beschäftigten, als seine vermeintlichen Eigenschaften von Pringsheim gegen unsere Auffassung vom Aufbau der höheren Kohlenhydrate ins Feld geführt wurden.[1]) Dagegen hätte Pringsheim, welcher sein Lichosan für den Grundkörper des Lichenins erklärt und es zum Eckpfeiler seiner gegenwärtigen Auffassung vom Aufbauprinzip der höheren Kohlenhydrate gemacht hat, die Pflicht gehabt, zuvor Reinheit, Individualität und Verhalten seines Lichosans einer sorgfältigen Prüfung zu unterziehen.

Wir haben für unser Licho-hexosan einen besonderen Namen für notwendig erachtet, solange es sich in allen exakt erfaßbaren, charakteristischen Eigenschaften (Reinigung des Rohgemisches, Teilchengröße der wäßrigen

[1]) Die von Pringsheim und Routala [A. 450, 256 (1926)] gewählte Darstellung („so gewinnt man statt eines *grauen Pulvers*, wie es Bergmann beschreibt, ein weißes Pulver") könnte beim Leser den Eindruck erwecken, als hätten wir unsere analytischen Befunde an derartigen Präparaten erhoben. Es handelt sich um ein Präparat, das wir nach der von Pringsheim, Knoll und Kasten gegebenen, nicht mißzuverstehenden Vorschrift erhielten, die wir ausdrücklich als unzureichend zur Gewinnung eines reinen Produktes bezeichneten. — Pringsheim legt Wert auf die Behauptung, schon in seiner ersten Arbeit reines Lichosan in Händen gehabt zu haben. Gleichzeitig widerruft er aber die früher von ihm mitgeteilten Molekulargewichtsbefunde in Wasser von 0° ($M = 177-190$) und ersetzt sie jetzt durch Werte (888 und höher), welche die von uns festgestellte starke Assoziation bestätigen.

Digitized by Google

Lösung, Drehung des Acetats) grundsätzlich von dem Präparat unterschied, das Pringsheim, Knoll und Kasten beschrieben hatten. Nachdem nunmehr Pringsheim seine früheren Angaben mit unseren Befunden in Übereinstimmung gebracht hat, halten auch wir eine Vereinheitlichung der Nomenklatur für erwünscht. Hierbei scheinen uns aber Bezeichnungen wie Licho-hexosan oder Licho-glucosan für ein aus Lichenin gewonnenes Hexosan (Glucosan) empfehlenswerter als die Bezeichnung Lichosan, welche nach den allgemein angenommenen Gesichtspunkten den Eindruck erwecken muß, es liege das Anhydrid eines besonderen Zuckers „Lichose" vor.[1])

Pringsheim und Routala halten trotz unseren Einwänden an der Auffassung fest, daß Licho-hexosan der chemische Elementarkörper des Lichenins sei. Pringsheim schreibt dem Lichenin und dem Licho-hexosan gleiche Struktur zu, weil sie angeblich in verschiedenen Lösungsmitteln gleiches optisches Verhalten zeigen. Die intermolekularen Bindungen („Molekularvalenzen"), welche nach Pringsheim den „Elementarkörper" zum kolloiden Lichenin zusammenfügen („assoziieren"), sollen ohne Einfluß auf den Drehwert sein.[2])

Wir haben schon früher[3]) die Auffassung abgelehnt,

---

[1]) Ebenso sollte der Name Cellosan für Anhydride der Cellose (= Cellobiose) vorbehalten bleiben. Vgl. dazu Pringsheim, Leibowitz, Schreiber und Kasten, A. 448, 165 (1926).

[2]) Nach Pringsheim u. Routalas Mitteilung leugnet Bergmann die „von Pringsheim gewollte Unterscheidung zwischen Haupt- und Molekularvalenzen". Uns ist eine derartige Stellungnahme nicht bekannt. G. Schroeter, welcher schon 1916 auf die mögliche Bedeutung von Molekularvalenzen für die Erklärung mancher Polymerieerscheinungen hinwies, steht bezüglich des Einflusses der Molekularvalenzen auf die optische Aktivität gerade auf dem entgegengesetzten Standpunkt wie Pringsheim, vgl. B. 49, 2698 (1916). Um eine weitere Begriffsverwirrung zu vermeiden, muß auch darauf hingewiesen werden, daß Pringsheim die Bezeichnung Assoziation in nicht üblichem Sinne (vgl. die weiter oben abgedruckte Abhdlg. von M. Bergmann) benutzt, wenn er von zwei Stoffen den *einen* (höheres Kohlenhydrat) als Assoziat des anderen („Elementarkörper") benennt.

[3]) A. 448, 83 (1926).

Digitized by Google

welche intermolekulare Bindungen als optisch unwirksam betrachten möchte. Wir dachten dabei u. a. an die allbekannte Abhängigkeit des Drehungsvermögens gelöster Stoffe von der Natur des angewandten Lösungsmittels, eine Erscheinung, die gewöhnlich auf Solvatbildung zurückgeführt wird, also auf die Betätigung übermolekularer Bindungen. Den entscheidenden experimentellen Beweis für den Einfluß von Aggregationserscheinungen auf das Drehungsvermögen haben neuerdings A. Grün und R. Limpächer[1]) an den Salzen von Glyceridschwefelsäuren und von Glyceridphosphorsäuren erbracht, wobei sie Änderungen der spezifischen Drehung von vielen Tausenden von Graden festgestellt haben.

Es ist die Grundanschauung der Strukturlehre, daß jeder Verschiedenheit zweier Stoffe eine Verschiedenheit ihrer Struktur oder Konfiguration parallel gehen müsse. Wenn Pringsheim an dieser Voraussetzung rütteln möchte, indem er zwei so verschiedenen Stoffen wie dem Lichenin und dem Licho-hexosan dieselbe Struktur zuschreibt, so sollte man voraussetzen, daß ihm dafür gewichtiges experimentelles Material zur Verfügung steht. In Wirklichkeit kann von einer Strukturbestimmung des Licho-hexosans auch nicht in bescheidenstem Ausmaß die Rede sein.

Die Abwegigkeit dieser ganzen Gedankengänge geht ohne weiteres aus dem optischen Verhalten des Licho-hexosans in wäßriger Lösung bei verschiedenen Temperaturen und aus dem optischen Vergleich der reinen Acetate von Lichenin und Licho-hexosan hervor.

1. Optisches Verhalten von Licho-hexosan.

Pringsheim ist der Meinung, daß die Hudsonschen Regeln auch beim Vergleich zweier Stoffe von völlig verschiedenem Dispersierungsgrad verwendbar sind und darum zum Beweise der Gleichheit der Struktur des Lichenins und des Licho-hexosans herangezogen werden können. Dies

[1]) Vortrag auf der Versammlung deutscher Naturforscher und Ärzte, Düsseldorf 1926 und B. 60, 255 und 266 (1927).

Digitized by Google

setzt voraus, daß das Drehungsvermögen des Lichosans einen vom Aggregationsgrad und ähnlichen Einflüssen unabhängigen konstanten Wert vorstellt. Diese Voraussetzung ist leicht zu prüfen: Denn wir haben gezeigt, daß Licho-hexosan in wäßriger Lösung bei 0° kräftig assoziiert ist ($M = 580—670$); Pringsheim bestätigt dies und teilt mit, daß bei 70° völlige Dispersion ($M = 162$) eintritt.[1])

Wir fanden nun, daß die Drehung einer wäßrigen 2,5-proc. Lösung von reinem, analysiertem Licho-hexosan, die bei 20° im 1 dm-Rohr für Natriumlicht kein Drehungsvermögen erkennen ließ, beim Erwärmen auf 70° eine erhebliche Rechtsdrehung annahm. 10 Minuten nach Anstellung der Heizung war die Temperatur konstant und

$$[\alpha]_D^{\tau} = \frac{+ 0{,}21^\circ \cdot 9{,}9598}{1 \cdot 1{,}0004 \cdot 0{,}2423} = + 8{,}7^\circ \text{ (in Wasser).}$$

Das Drehungsvermögen änderte sich bei dieser Temperatur während 1 Stunde nicht. Beim Abkühlen auf 20° verschwand es wieder vollständig.

Das Drehungsvermögen des Licho-hexosans ist also, wie kaum anders zu erwarten, eine Funktion des Aggregationsgrades und der anderen mit der Temperatur etwa veränderlichen übermolekularen Bindungen (Solvatbindungen). Daraus folgt: die optische Indifferenz des Licho-hexosans ist nicht die Folge von Kompensationserscheinungen innerhalb der einzelnen Individualgruppen $C_6H_{10}O_5$[2]); sonst dürfte sie nicht bei Veränderung des Assoziationsgrades einer ausgesprochenen Rechtsdrehung Platz machen. Vielmehr wird gerade die Aktivität des völlig dispergierten Lichosans durch Assoziationserscheinungen, die in wäßriger Lösung bei Zimmertemperatur auftreten, auf einen nicht mehr erkennbaren Wert herabgedrückt oder völlig kompensiert. Diese Beobachtungen legen den Gedanken nahe, die optische Indifferenz, welche Cellulose, Lichenin und ähnliche Stoffe unter gewissen Umständen zeigen, ebenfalls mit vorhandenen

[1]) Wir haben diesen Befund nicht selbst nachgeprüft.

[2]) Vgl. dagegen Pringsheim, Koll u. Kasten, B. 58, 2136 (1925).

Digitized by Google

Aggregationserscheinungen, also mit der Stereochemie „übermolekularer" Kräfte in Zusammenhang zu bringen.

2. *Optisches Verhalten von Lichenin-acetat.*

Die reinen Acetate von Lichenin und Licho-hexosan zeigen bei gleicher Zusammensetzung und gleichem Acetylgehalt (3 Acetyle auf jeden Hexoserest) in Chloroformlösung ein ganz verschiedenes optisches Verhalten, während sie nach der Pringsheimschen Hypothese sich völlig gleich verhalten müßten.

Für Triacetyl-lichohexosan gaben wir früher ein spezifisches Drehungsvermögen von $-18{,}9^0$ bis $-19{,}5^0$ an.[1]) Für ein Acetyl-lichenin, das wir schon vor Monaten durch Acetylieren von Lichenin mit Pyridin und Essigsäureanhydrid erhalten haben, fanden wir dagegen $-35{,}7^0$.

1 g Lichenin, sorgfältig gepulvert und bei 78° und 0,5 mm über Phosphorpentoxyd getrocknet, wurde mit 16 ccm reinem, wasserfreiem Pyridin und 10 ccm Essigsäureanhydrid 7 Tage lang unter häufigem Umschütteln bei 60° aufbewahrt. Zum Schluß war so gut wie vollständige Lösung eingetreten. Diese wurde bei 0° mit 20 ccm Eisessig verdünnt und dann in dünnem Strahl und unter dauerndem Rühren langsam in viel Eiswasser gegossen. Die Fällung wurde abgesaugt und sorgfältig mit Wasser, absolutem Alkohol und schließlich Äther gewaschen. Dann wurde das noch grau gefärbte Produkt in 200 ccm Chloroform gelöst, kurz getrocknet und in 150—200 ccm Petroläther bei tiefer Temperatur eingegossen. Diese Umfällung wurde noch viermal wiederholt. Schließlich war das Produkt völlig farblos. Ausbeute 1,47 g oder 83 Proc. d. Th. 0,1060 g Substanz (bei 78° und 0,5 mm über P_2O_5 getr.): 0,1939 g CO_2 und 0,0553 g H_2O. — 0,2501 g Substanz ver-

[1]) Pringsheim, der früher $[\alpha]_D = -32^0$ angegeben hat (B. 58, 2140 [1925]), legt diesem Wert wegen der mangelnden Reinheit des damals benutzten Präparates keine Bedeutung mehr bei und gibt jetzt für ein auf anderem Wege erhaltenes „Lichosan-acetat" $-21{,}8^0$ an, vgl. A. 450, 255 (1926).

Digitized by Google

brauchten bei der Acetylbestimmung nach Freudenberg 13,10 ccm $^n/_5$-NaOH.

$[C_{12}H_{16}O_8]$ (288,19)	Ber.	C 49,98	H 5,60	CH_3CO	44,80
	Gef.	„ 49,89	„ 5,83	„	45,08.

$$[\alpha]_D^{19} = \frac{-\ 0{,}43 \cdot 7{,}5345}{0{,}5 \cdot 1{,}4834 \cdot 0{,}1224} = -\ 35{,}7^0 \text{ (in Chloroform).}$$

Ein anderes Acetat hatten wir unter Verwendung von Natriumacetat an Stelle von Pyridin bereitet, sind aber dabei von dem üblichen Acetylierungsverfahren bei hoher Temperatur insofern abgewichen, als wir die Temperatur sorgfältig auf 60° hielten und dafür lieber eine längere Reaktionsdauer in Kauf nahmen. Die Reinigung des Acetats war ähnlich, wie im vorhergehenden Beispiel. Das Produkt, ein völlig farbloses Pulver, zeigte

$$[\alpha]_D^{19} = \frac{-\ 0{,}43 \cdot 7{,}6183}{0{,}5 \cdot 1{,}4822 \cdot 0{,}1242} = -\ 35{,}6^0 \text{ (in Chloroform).}$$

Wir haben dieses Präparat aber nicht weiter untersucht. Pringsheim und Routala haben in der irrigen Meinung, daß sich Lichenin nach der Pyridinmethode nicht acetylieren lasse, die aggressive Schwefelsäure als Katalysator benutzt. Das stark schwankende Drehungsvermögen ihrer Präparate ($[\alpha]_D$ von $-17{,}7^0$ bis $-23{,}1^0$) ist nur etwa halb so groß als das unseres Acetats.[1]) Da Schwefelsäure unter etwas energischeren aber sonst ähnlichen Verhältnissen zur Bildung von Octacetylcellobiose führt, dürfte das „Lichenin-acetat" von Pringsheim und Routala, dessen Acetylzahlen übrigens um 1,5 Proc. vom theoretischen Wert eines Triacetats abweichen, reichlich Nebenprodukte enthalten, sofern es überhaupt noch mit unserem

[1]) Merkwürdigerweise teilen Pringsheim und Routala auf S. 258 ihren Drehungswert mit unter dem Zusatz: „ganz den Erfahrungen von Bergmann entsprechend". Es ist uns nicht erinnerlich, bisher irgendwelche Drehungszahlen von Licheninacetaten veröffentlicht zu haben. Übrigens hatten K. Hess und G. Schultze [A. 448, 99 (1926)] nach genau demselben Verfahren wie Pringsheim und Routala aus Lichenin ein Triacetat bereitet, das aber in Übereinstimmung mit unseren oben mitgeteilten Befunden einen Drehungswert von $[\alpha]_D = -\ 35{,}5^0$ zeigte. Für diese Abweichung von ihren Ergebnissen geben Pringsheim und Routala keine Erklärung.

Digitized by Google

Triacetat vergleichbar ist. Auf welchem Weg Pringsheim und Routala die Reinheit und Einheitlichkeit der aus einem solchen Triacetat gewonnenen Umwandlungsprodukte (Regen. Lichenin, Lichosanacetat, Lichosan) erreicht und kontrolliert haben, ist aus ihren Mitteilungen nicht zu ersehen.

Die von Pringsheim wiederholt[1]) behauptete grundsätzliche Gleichheit der spezifischen Drehung von Lichohexosan und Lichenin sowie ihrer analogen Acetate trifft also nicht zu. Damit erübrigt sich für uns das weitere Eingehen auf die von Pringsheim an diese angebliche Gleichheit geknüpften Erörterungen.

Über Katalase. I.;

von *Hans v. Euler* und *Karl Josephson.*

[Aus dem Chemischen Laboratorium der Universität Stockholm.]

(Eingelaufen am 29. Dezember 1926.)

I. Einleitung.

Obwohl die eigentliche Rolle der Katalase beim Stoffwechsel im Tier- und Pflanzenkörper noch nicht mit Sicherheit angegeben werden kann, so muß es doch als sehr wahrscheinlich angesehen werden, daß dieses Enzym, welches sich ja besonders in solchen Organen findet, in welchen der oxydative Stoffwechsel besonders intensiv ist, ein wesentlicher Bestandteil des Oxydationsmechanismus in der Zelle ist. Es ist zwar unzweifelhaft, daß die spezifische Wirkung der Katalase — die katalytische Zerlegung des Wasserstoffsuperoxyds in Wasser und Sauerstoff — mit gewissen Gruppen von — auch enzymatischen — Oxydationen nichts zu tun hat; dagegen steht ein Zusammenhang der Katalasewirkung in der Zelle mit der Peroxydase noch offen und

[1]) Zuletzt B. 59, 3016 (1926).

Digitized by Google

wird sogar durch neuere Arbeiten, besonders von Willstätter und Weber[1]) sowie von Kuhn und Brann[2]) nahegelegt.

Zwischen dem reichlichen Vorkommen der Katalase in tierischen Geweben und der Tatsache, daß das Substrat der Katalasewirkung, Wasserstoffsuperoxyd, in atmenden Geweben nicht aufgefunden werden konnte, scheint ein gewisser Widerspruch zu bestehen.[3]) Der Umstand, daß der Nachweis von H_2O_2 in lebenden Zellen bisher meist mißlungen ist[4]), braucht allerdings nichts gegen die Rolle des Hydroperoxyds bei der biologischen Oxydation zu sprechen. Die Vorstellung, daß der Katalase nur als Entgifter durch die Zerlegung von schädlichen Peroxyden eine Bedeutung zukommt, scheint uns kaum ausreichend zu sein. Nach der Theorie von Wieland ist das Wasserstoffperoxyd das erste Zwischenprodukt bei der Hydrierung des molekularen Sauerstoffs durch aktiven Wasserstoff. Als Fortsetzung des Hydrierungsprozesses wäre dann die weitere Hydrierung des Hydroperoxyds anzunehmen. Die Katalase soll bei diesen Prozessen ein regulierendes Moment darstellen, indem bei Mangel an geeigneten Donatoren oder Dehydrasen die Katalase das überflüssige Wasserstoffperoxyd zerlegt. Ausgehend von seiner Anschauung, daß die Giftigkeit der Blausäure für die Zelle auf einer Vergiftung der Katalase beruht, hat nun Wieland die Katalase als einen im Zellstoffwechsel teilnehmenden dominierenden Faktor angenommen. Auch Wieland stellt also die entgiftende Funktion der Katalase in den Vordergrund.

Wenn es auch hier nicht unsere Aufgabe ist, die biologische Rolle der Katalase zu besprechen, so möchten wir

[1]) Willstätter u. Weber, A. 449, 156 u. 175 (1926).

[2]) B. 59, 2370 (1926).

[3]) Vgl. hierzu auch Wieland u. Fischer, B. 59, 1180 und zwar 1183 (1926).

[4]) Vgl. hierzu die interessanten Ergebnisse von Mac Leod u. Gordon [Biochem. Journ. 16, 499 (1922) u. Journ. of Path. a. Bact 26, 332 (1923) sowie 28, 155 (1925)] über das Auftreten von Wasserstoffsuperoxyd in gewissen Bakterien bei Gegenwart von Sauerstoff und in Abwesenheit von Katalase.

Digitized by Google

doch einleitungsweise eben das von Wieland bei seinem Versuch, die Rolle der Katalase zu präzisieren, hervorgehobene Moment, die HCN-Vergiftung der Katalase, etwas berühren.

Gegen die Anschauungen Wielands hat sich besonders Warburg gewendet. Im Gegensatz zu Wieland hat ja Warburg die Bedeutung, welche der Aktivierung des Sauerstoffs anstatt des Wasserstoffs bei den biologischen Oxydationen zukäme, betont. „Der sauerstoffübertragende Bestandteil des Atmungsfermentes" ist, nach Warburg das Eisen, und zwar ist besonders die besprochene HCN-Vergiftung der Zelle eine Vergiftung des komplex gebundenen Eisens im Atmungsferment. Nach Warburg ist auch die Katalase eine Eisenverbindung und die starke Blausäureempfindlichkeit der Katalase soll sich auf sein aktives, komplex gebundenes Eisen erstrecken.

In einer neuen Arbeit über die Abhängigkeit der katalatischen und peroxydatischen Wirkung des Eisens von seiner Bindungsweise haben R. Kuhn und L. Brann[1]) unter anderem die Blausäureempfindlichkeit des katalatisch wirksamen Hämins untersucht. Die erwähnten Autoren kommen zum Ergebnis: „Auffallend indifferent ist die Häminkatalase gegen Blausäure. Erst wenn etwa 1500 Mol. HCN auf 1 Fe treffen, sinkt die Reaktionsgeschwindigkeit auf die Hälfte. Worauf die Hemmung beruht, steht noch nicht fest. Jedenfalls ist die Empfindlichkeit der Reaktion gegen Blausäure ungemein geringer, als in den von O. Warburg untersuchten Eisenkatalysen".[2]) Das als Katalase wirkende Hämin ist im Verhältnis zu unsern Katalasepräparaten ein sehr schwacher Katalysator. In einem Versuch von Kuhn und Brann war bei Anwendung von *0,75 mg Hämin* in 50 ccm 0,017 n-H_2O_2 der nach der Formel für monomolekulare Reaktionen berechnete Reaktionskoeffizient rund $20 \cdot 10^{-4}$. Vom Katalasepräparat mit *Kat.* $f = 40000$ braucht man zur Erzielung einer solchen Reaktionsgeschwindigkeit unter ganz ähnlichen Versuchsbedingungen nur $0{,}5 \cdot 10^{-4}$ *mg*. Bei einem Versuch von Hennichs[3]) über die Blausäure-

[1]) B. 59, 2370 (1926). [2]) B. 58, 1001 (1925).
[3]) Bio. Z. 171, 314 (1926).

Digitized by Google

empfindlichkeit der Katalase war die Katalasewirkung auf die Hälfte herabgesetzt bei einer HCN-Konzentration von 10^{-6} n. Dabei waren $2{,}4 \cdot 10^{-6}$ g Enzympräparat, enthaltend $8{,}8 \cdot 10^{-8}$ g Eisen, in der Reaktionsmischung von 50 ccm anwesend. Nun sind jedoch die Eisengehalte der Hennichsschen Präparate viel größer als in den neuen Präparaten, welche unten beschrieben werden. Ob die neuen Präparate eine noch größere Blausäureempfindlichkeit besitzen, wurde noch nicht nachgeprüft.

Die Frage, welche sich an den Einfluß der Blausäure auf die Hemmung oxydativer Vorgänge knüpft und in letzter Zeit so eingehend diskutiert wurde, gewinnt für das Gesamtgebiet biologischer Oxydationen um so größere Bedeutung, je mehr quantitative Daten an verschiedenartigen Systemen über die Beziehung zwischen dem Gehalt der Zellen und Gewebe an Totaleisen und gebundenem Eisen einerseits, enzymatischen Wirksamkeiten und ihrer Hemmung durch bestimmte „Gifte" andererseits vorliegen. Aus diesem Grunde verdienen wohl die neueren Untersuchungen von Keilin, Anson und Mirsky u. a. über Cytochrom und Hämochromogen in pflanzlichen Organen eingehende Berücksichtigung und die spektrophotometrischen Daten bedürfen einer Ergänzung hinsichtlich der Beziehung zwischen dem Gehalt der Zellen und Gewebe an Cytochrom, Eisen, Peroxydase und Katalase.[1])

Während wir für die Annahme einer Beteiligung des Eisens an Oxydoreduktionen bei anaeroben Vorgängen (Gärung, intramolekulare Atmung, Dismutation) keine Anhaltspunkte besitzen, hat die Einsicht, daß für die eigentlichen Oxydationen, besonders die Übertragung des atmosphärischen Sauerstoffs auf das Brennmaterial der Zelle, das Eisen eine wesentliche Rolle spielt, bekanntlich durch eine Reihe wichtiger Arbeiten O. Warburgs starke Stützen erhalten.

---

[1]) Vgl. hierzu Euler u. Fink, H. im Druck. Ausgewaschene Trockenhefe, welche als Dehydrogenase fungiert, enthielt noch erhebliche Mengen Katalase.

Digitized by Google

Das wesentliche Problem liegt jetzt wohl im Nachweis, ob das wirksame Eisen an die *enzymatischen* Komponenten des Oxydationssystems gebunden sein kann oder wie es sonst an der Sauerstoffübertragung katalytisch teilnimmt. Dabei ist zu betonen, daß die Unentbehrlichkeit des Eisens beim Atmungsvorgang an sich keineswegs für seine Rolle als Sauerstoffaktivator entscheidend wäre.

In der Arbeit von Hennichs sind hochaktive Katalasepräparate beschrieben, welche bei einem Aschegehalt von 11—13 Proc. rund 4 Proc. Eisen enthalten. Eine Parallelität zwischen Eisengehalt und katalytischer Wirksamkeit konnte Hennichs nicht feststellen, obwohl er zum Schluß gekommen ist, daß bei dem von ihm angewandten Reinigungsverfahren der Eisengehalt zu steigen scheint. Anders liegen die Verhältnisse bezgl. des Eisengehaltes bei den im folgenden beschriebenen Präparaten. Durch eine Reinigungsmethode, welche im Prinzip mit der von Hennichs benutzten übereinstimmt, in einigen wichtigen Punkten aber davon verschieden ist, haben diese früher nicht gefundene Aktivitäten erreicht:

Kat. f	Proc. Eisen
18 500	0,33
31 000	0,32
40 000	0,15
43 000	0,63

Der Eisengehalt unserer Präparate ist also gegenüber den Hennichsschen sehr gering. Ob der geringe Eisengehalt, welcher keine Parallelität zu der katalytischen Wirksamkeit der untersuchten Präparate aufzeigt, auf die aktive Gruppe der wirksamen Katalase zurückzuführen ist, steht noch offen. Wenigstens ein Teil des Eisengehalts gehört mit großer Wahrscheinlichkeit nicht zu der Katalase, sondern dürfte auf verschiedene noch beigemengte eisenhaltige Verunreinigungen, bestehend aus Umwandlungs- und Abbauprodukten des Blutfarbstoffes, zurückgeführt werden, welche bei dem Adsorptionsverfahren mit dem Enzym sowohl von Kaolin wie Tonerdehydrat adsorbiert werden und auch teilweise durch alkalisch reagierende Elutionsmittel wieder in Lösung gehen. Da unsere Präpa-

Digitized by Google

rate die gewöhnlichen Eiweißreaktionen geben, ist unsere Feststellung, daß die gereinigten Katalasepräparate frei von Phosphor sind, von Bedeutung, da hierdurch eine Beimischung in den Präparaten von den phosphorhaltigen Eiweißkörpern der Leber ausgeschaltet wird. Eine Beimengung mit der von Schmiedeberg Ferratin genannten Proteidmenge oder dessen Stammsubstanzen ist also nicht vorhanden, da das Ferratin 3 Proc. Phosphor enthält.

Die Geschichte der Katalasereinigung erinnert also in gewissem Grade an die von Willstätter und seinen Mitarbeitern gemachten Erfahrungen bei der Reinigung der Peroxydase. Auch in den Peroxydasepräparaten ist das Enzym mit eisenhaltigen Begleitstoffen vergesellschaftet; bei der Fortsetzung der Reinigung wurde jedoch der Eisengehalt stark zurückgedrängt.

Die von Hennichs dargestellten Katalasepräparate mit Kat. $f = 10000—25000$ hatten neben dem hohen Eisengehalt einen sehr hohen Aschegehalt. Das von Hennichs durch Kaolinadsorption und Elution mit Phosphat dargestellte Präparat mit Kat. $f = 25000$ zeigte also einen Aschegehalt von mehr als 12 Proc. Unsere besten Präparate, welche aus dem letzten Kaolinadsorbat durch verdünntes Ammoniak eluiert worden sind, haben bei den Kat. f-Werten 40000 und 43000 die Aschegehalte 0,94 Proc. und 1,4 Proc.

Zur chemischen Charakterisierung seiner Katalasepräparate hat Hennichs außer dem Asche- und Eisengehalt kaum einige Angaben gemacht. Das erwähnte Präparat mit Kat. $f = 25000$ zeigte den Stickstoffgehalt 12,94 Proc. Unsere neuen Präparate zeigen bei Prüfung ihrer im Vakuum konzentrierten Lösungen die typischen Eiweißreaktionen:

Kat. f	Hellersche Probe	Xanthoprotein-reaktion	Millons Reaktion	Biuret-reaktion	Ninhydrin-reaktion
40 000	+	+	+	+	+
43 000	+	+	+	+	+

Beim Erhitzen ihrer Lösungen zeigen die Präparate auch starke Koagulation. Auch die Analysenzahlen stimmen

Digitized by Google

mit denen eines Eiweißkörpers überein, wie die Zahlen der folgenden Tabelle zeigen.

	N	S	P	Fe
	Proc.	Proc.	Proc.	Proc.
Kat. $f = 40000$	15,06	1,25	—	0,15
Kat. $f = 43000$	14,72	0,78	0,0	0,63

Erst die weitere Untersuchung kann die Frage beantworten, ob diese Eigenschaften eines Eiweißkörpers auch dem reinen Enzym zukommt, oder ob sie noch ganz von Verunreinigungen verursacht sind.

II. Fraktionierung und Darstellung der Katalase aus Pferdeleber.

A. Die Reinigungsmethoden.

Die Erforschung der Enzymwirkungen und der chemischen Eigenart der Enzyme hat besonders durch die neueren Versuche, die Enzyme in möglichst reiner Form darzustellen, und sie dadurch für die analytische Untersuchung zugänglich zu machen, sehr wichtige Anregungen erhalten. Die unmittelbare Voraussetzung für das Eindringen in die Konstitution und die Wirkungsweise der Enzyme und deren Aktivatoren ist ja die Befreiung derselben von unwesentlichen Begleitstoffen. Für diese Versuche zur Isolierung der Enzyme hat sich besonders die Vereinigung der von R. Willstätter und seinen Mitarbeitern geschaffenen Adsorptions- und Elutionsmethoden mit anderen früher angewandten präparativen Verfahren, wie Fällung der Enzymlösungen mit Alkohol oder Aceton, sowie Dialyse durch Kollodium- oder andere Membranen als sehr fruchtbar erwiesen.

Es hat sich in vielen Fällen ergeben, daß vor der Anwendung der Adsorptionsmethoden eine Vorreinigung durch beispielsweise Alkoholfällung sehr zweckmäßig ist, indem die vorgereinigten Enzymlösungen weniger Adsorbens zur vollständigen Adsorption der Enzyme als die nicht vorgereinigten Enzymlösungen erfordern und die durch Elution aus dem Enzymadsorbat erhaltenen Lösungen im

Digitized by Google

ersten Falle einen bedeutend höheren Reinheitsgrad besitzen als im zweiten Falle. So wurde im Falle der Saccharase die früher von C. O'Sullivan und F. W. Thompson, sowie von H. v. Euler und Mitarbeitern ausgearbeitete Fällung der Hefeauszüge durch Alkohol von H. v. Euler und K. Josephson als Vorbehandlung für die Reinigung des Enzyms mittels der Tonerde-Kaolinadsorption benutzt, welche Vorreinigungsmethode auch R. Willstätter und K. Schneider[1]) in ihren so erfolgreichen Arbeiten nützlich befunden haben.

Eine zweite sehr wichtige Reinigungsmethode ist die schon lange zur Reinigung der Enzyme benutzte Dialyse, wodurch die Befreiung der hochmolekularen Enzyme von verunreinigenden niedermolekularen Begleitstoffen ermöglicht wird. Ganz besonders wertvoll ist die Dialysemethode zur Abtrennung der Enzyme von den bei der Elution der Enzyme aus ihren Tonerde- oder Kaolinadsorbaten verwendeten Salzpuffern.

Auf diesen Methoden, Vorreinigung durch Alkoholfällung, Adsorption und Elution sowie Dialyse, beruhen auch die von S. Hennichs im hiesigen Laboratorium ausgeführten Versuche, die Katalase aus Pferdeleber zu reinigen und zu isolieren. In seiner 1. Mitteilung über Katalase[2]) hat also Hennichs Versuche zur Reindarstellung der Katalase unter Benutzung älterer Arbeiten (Euler, Batelli u. Stern, Madinaveitia in Willstätters Laboratorium) wieder aufgenommen. Er ermittelte die kinetischen Grundlagen zur Benutzung einer Aktivitätsformel zur Messung der enzymatischen Wirksamkeit von Katalasepräparaten in der von H. v. Euler und K. Josephson[3]) vorgeschlagenen allgemeinen Form. Es hat sich dabei als zweckmäßig erwiesen, die katalytische Fähigkeit der Katalase durch den Ausdruck

---

[1]) R. Willstätter u. K. Schneider, H. 133, 193 (1924).

[2]) S. Hennichs, Bio. Z. 145, 286 (1924).

[3]) H. v. Euler u. K. Josephson, B. 56, 1749 (1923). Über Kat. *f* und Kat. *v* vgl. weiter H. v. Euler u. K. Josephson, B. 59, 770 (1926).

Digitized by Google

$$\text{Kat. } f = \frac{\text{Reaktionskonstante } k}{g \text{ Enzympräparat}}$$

zu charakterisieren. Bei der Bestimmung von Kat. *f* wird die nach der Formel für monomolekulare Reaktionen berechnete Reaktionskonstante durch Messung der Geschwindigkeit der Spaltung von 50 ccm 0,005—0,015 n-Wasserstoffperoxyd bei 0° und bei optimaler Acidität (m/150-Phosphatpuffer mit $p_H = 6{,}8$) benutzt. Es sei in diesem Zusammenhang darauf aufmerksam gemacht, daß diese Aktivitätsformel wegen der nach den Befunden von Hennichs sowie nach unserer Erfahrung in den ungereinigten Kataselösungen aus Leber vorhandenen Hemmungskörpern nicht ohne weiteres für den Vergleich von Enzymmengen benutzt werden darf, sondern nur für den Vergleich von Enzymaktivitäten. Bei den gereinigten Enzymlösungen dürfte sich allerdings der Einfluß von unbekannten Hemmungskörpern kaum bemerkbar machen.

In seiner zweiten Mitteilung über die Leberkatalase hat Hennichs[1]) seine Versuche zur weiteren Reinigung der Katalase und die Charakterisierung der Katalasepräparate hinsichtlich Asche- und Eisengehalt beschrieben. In Zusammenhang damit wurde auch das Verhalten des Enzyms Katalase zu Blausäure studiert und die Oxydationstheorien von Warburg und Wieland etwas diskutiert. Hennichs konnte allerdings keine Anhaltspunkte für oder gegen die Annahme des Eisens als aktive Gruppe des Enzyms finden.

Unsere neuen Reinigungsversuche, welche unten beschrieben werden, sind im großen und ganzen unter Anwendung der von Hennichs benutzten Bedingungen ausgeführt, allerdings unter Einführung einiger wichtiger Modifikationen, wodurch die Gewinnung der hochaktiven Katalase verbessert wurde.

B. Die Extraktion der Leber.

Bei der Extraktion der Leber mit Wasser hat Hennichs in Übereinstimmung mit der von Batelli und Stern

[1]) S. Hennichs, Bio. Z. 171, 314 (1926); Dissertation (Stockholm) 1926. — Bio. Z. 176, 155 (1926).

Digitized by Google

benutzten Methode die feingemahlene Lebersubstanz mit ihrem entsprechenden Volumen Wasser vermengt und nach 1 Stunde die nicht in Lösung gegangenen Rückstände durch Kolieren abgetrennt. Bei dieser Arbeitsweise geht aber nur ein Teil des Katalasegehalts der Leber in Lösung. Durch weitere Extraktion mit einer neuen Menge Wasser läßt sich eine zweite katalasereiche Lösung gewinnen. Der zweite Extrakt besitzt einen Reinheitsgrad von ähnlicher Größenordnung wie der erste, durch nur 1 stündige Extraktion mit demselben Volumen Wasser gewonnenen Extrakt. Durch die Reinigung können beide Extrakte zu ähnlichen hohen Aktivitäten geführt werden. Die Katalase geht also im Anfang der Extraktion nicht selektiv in Lösung.

Beispiel: Die unten beschriebenen Extrakte III_1 und III_2 zeigten die Aktivitäten Kat. $f = 617$ bzw. 630. Die durch Alkoholfällung gereinigte Lösung aus dem ersten Extrakt zeigte Kat. $f = 1860$. Die in ähnlicher Weise aus dem zweiten Extrakt gewonnene Lösung Kat. $f = 1550$. Bei der weiteren Reinigung erwies sich allerdings die letztere Lösung für die Adsorption günstiger.

Der gute Erfolg bei der weiteren Reinigung des zweiten Extraktes im obigen Beispiel steht nicht vereinzelt. Das beste von uns bis jetzt erhaltene Präparat mit einer Aktivität entsprechend Kat. $f = 43000$ ist aus einem solchen zweiten Extrakt dargestellt worden. Das Verhalten der 2 Extrakte gegenüber Adsorptionsmitteln ist im allgemeinen nicht stark verschieden. So wurde in einem anderen Falle aus dem ersten Extrakt ein Präparat mit Kat. $f = 40000$ dargestellt.

C. Fällung der Leberextrakte mit Alkohol.

Nach den Ergebnissen von Hennichs über die Alkoholfällung der Leberextrakte ist es zweckmäßig, die Fällung fraktioniert auszuführen. Durch Fällung des Extraktes mit dem halben Volumen Alkohol sollen nach den Angaben von Hennichs rund 45 Proc. des Trockengewichts der Enzymlösung ausgefällt werden, ohne daß etwas vom Enzym mitgefällt wird. Für ein rationelles Ausnutzen der Alkoholfällung zur Reingewinnung der Katalase dürfte es also

Digitized by Google

nach Hennichs zweckmäßig sein, die Fällung zuerst mit dem halben und danach mit dem ganzen Volumen Alkohol vorzunehmen. Dieser Schlußfolgerung können wir nicht in aller Hinsicht beistimmen.

Bei der ersten Fällung mit dem halben Volumen wird in der Tat unter Umständen 1 Teil des Enzyms mitgefällt. So wurde zum Beispiel bei Schüttelung der durch Zusatz vom halben Volumen Alkohol zur Lösung III_1 erhaltenen Fällung mit Wasser eine aktive Enzymlösung erhalten, und zwar wurden in dieser Lösung 21 Proc. von der in der ursprünglichen Lösung vorhandenen Katalasemenge zurückgefunden. In der Restlösung wurden 85 Proc. der ursprünglichen Aktivität gefunden; die Aktivitätserhöhung läßt sich durch die Beseitigung des Hemmungskörpers erklären. Die oben erwähnte, durch Schütteln der Alkoholfällung mit Wasser erhaltene Lösung wurde während eines Tages aufbewahrt. Während dieser Zeit trat eine teilweise Ausflockung ein. Hierbei stieg die Reaktionskonstante der Lösung im Verhältnis 155:190, was einer Änderung der Aktivitätsausbeuten von den erwähnten 21 Proc. zu 26 Proc. entspricht. Auch hier macht sich also der Einfluß des Hemmungskörpers geltend, womit der Vergleich der wahren Enzymmengen nicht möglich ist.

In diesem Falle war also die Aktivitätssteigerung der Restlösung bedeutend geringer als in den von Hennichs angegebenen Beispielen, wo z. B. in einem Falle eine Aktivitätssteigerung bei der ersten Alkoholfällung von Kat. $f = 712$ zu Kat. $f = 2640$ beobachtet wurde, wobei gleichzeitig nur 45 Proc. des Trockengewichtes ausgefällt wurden; dies bedeutet also einen Gewinn an Aktivität von rund 100 Proc., denn wegen der Befreiung der Lösung von 45 Proc. des Trockengewichtes würde man eine Steigerung des Kat. f-Wertes von 712 zu 1300 erwarten.

Hennichs macht dann die zweite Alkoholfällung durch Zusatz zu der Restlösung nach der ersten Alkoholfällung mit gleichem Volumen Alkohol. Bei dieser zweiten Fällung soll nach Hennichs die Katalase vollständig ausgefällt werden, was wir auch bestätigen können. Bei dieser Fäl-

Digitized by Google

lung tritt aber ein beträchtlicher Verlust an Aktivität ein, wahrscheinlich wegen teilweiser Inaktivierung des Enzyms. Die Ausbeuten in der durch Schüttelung der Fällung mit Wasser erhaltenen Lösung an aktivem Enzym sind deshalb im allgemeinen stark herabgesetzt. Wir haben deshalb versucht, die nach der ersten Alkoholfällung gewonnene Restlösung sofort unter Anwendung der Adsorptionsmethoden weiter zu reinigen. In einem Beispiel hat Hennichs auch von dieser Arbeitsmethode Gebrauch gemacht, wobei jedoch die fortgesetzte Reinigung ohne Erfolg war. Unsere besten Präparate mit Kat. $f = 40000$ bzw. Kat. $f = 43000$ sind allerdings unter Anwendung dieser Arbeitsweise, also ohne Ausführung der von Hennichs empfohlenen zweiten Alkoholfällung, dargestellt.

D. Adsorption der Katalase mit Aluminiumhydroxyd.

Bezüglich der Adsorption der Katalase an Tonerdehydrat können wir auf die Angaben in der Arbeit von Hennichs hinweisen. Hennichs hat den Erfolg bei Adsorption des Enzyms aus der Schüttellösung nach der zweiten Alkoholfällung, und Adsorption aus der Restlösung nach der ersten Alkoholfällung verglichen.

Im ersten Falle wurde in einem Beispiel nach der zweiten Alkoholfällung die Lösung mit Kat. $f = 4690$ durch Tonerde adsorbiert. Die Elution wurde während einer Nacht dialysiert und zeigte dann Kat. $f = 5450$. Durch eine zweite Tonerdeadsorption wurde schließlich eine Lösung mit Kat. $f = 11400$ erhalten. Im zweiten Beispiel wurde die nach der ersten Alkoholfällung erhaltene Restlösung (Kat. $f = 2084$) nach Verdünnen auf das doppelte Volumen mit Tonerde adsorbiert. Die Elution zeigte nach 48stündiger Dialyse eine Aktivität entsprechend Kat. $f = 9300$. Nach unserer Ansicht ist also diese Reinigung mit gutem Erfolg durchgeführt und steht, wie ersichtlich, nicht dem ersten Beispiel nach. Der Mißerfolg liegt beim Hennichsschen Versuch nicht bei dieser Adsorption, sondern in der fortgesetzten Reinigung, wobei die Aktivität anstatt zu steigen einen Rückgang zeigte. Wie aus unseren Versuchen hervorgeht, läßt sich

Digitized by Google

jedoch die so erhaltene Elution aus dem Tonerdehydratadsorbat sehr gut durch Kaolinadsorption weiter reinigen. Über den Gang der Reinigung mit Tonerde und Kaolin siehe unten.

Wir haben versucht, die Katalase aus ihrem Tonerdeadsorbat mit Ammoniak zu eluieren. In einem Falle konnte das Enzym durch 0,02 n. Ammoniak nicht eluiert werden, in einem anderen Falle wurde allerdings das Enzym durch den verdünnten Ammoniak von dem Adsorbat abgelöst. Das Adsorbat war durch Adsorption des Enzyms aus der Restlösung nach der ersten Alkoholfällung des Extraktes IV_2 mit Kat. $f = 1500$ erhalten. Von der adsorbierten Katalaseaktivität wurden durch 900 ccm 0,02 n. Ammoniak 46 Proc. eluiert. Bei der weiteren Behandlung des Adsorbates mit sek. Na-Phosphat wurden dann weiter 29 Proc. eluiert.

Bei diesem Versuch wurde die Beobachtung gemacht, daß durch die Behandlung des Adsorbates mit Ammoniak neben einem großen Teil der aktiven Katalase ein gewisser Teil von adsorbiertem Blutfarbstoff eluiert wurde. Bei der zweiten Elution mit sek. Phosphat wurde eine geringere Menge aktiver Katalase eluiert; aus der starken Färbung dieser zweiten Elution im Verhältnis zu der Färbung der ersten, mit NH_3 erzielten Elution wurde gefunden, daß der größere Teil des durch die früheren Operationen teilweise mitgebrachten Blutfarbstoffs sich in der zweiten Elution befand.

Die fortgesetzte Reinigung der ersten Elution ergab das früher erwähnte Präparat mit Kat. $f = 43000$. Die zweite Elution zeigte nach der Dialyse Kat. $f = 4600$. Über die näheren Einzelheiten siehe unten (Beispiel 5).

E. Adsorption der Katalase mit Kaolin.

Unsere meisten Versuche beziehen sich auf die Adsorption der schon durch Alkoholfällung und nachfolgende Tonerdeadsorption gereinigten Präparate. Die Elutionen aus den Tonerdeadsorbaten eignen sich nach einer kurzen Dialyse zwecks Befreiung der Enzymlösungen vom größten

Digitized by Google

Teil des Phosphats der Elutionsflüssigkeit gut für die Adsorption durch Kaolin. Die Adsorption wird am zweckmäßigsten in schwach saurer Lösung (p_H = etwa 5) vorgenommen. Bei $p_H > 6$ tritt nach Hennichs keine Adsorption durch Kaolin ein.

Betreffs der Elution der Katalase aus dem Kaolinadsorbat haben wir eine Verbesserung der früheren Resultate durch die Elution mit verdünntem Ammoniak, anstatt mit der von Hennichs angewandten Elutionsflüssigkeit, sekundärem Natriumphosphat, erzielen können. Bei der Anwendung von Phosphat als Elutionsmittel bei der letzten Reinigungsoperation vor der Dialyse wird ein unnötiger Ballast an verunreinigenden Salzen eingeführt, welche durch Dialyse entfernt werden müssen. Die vollständige Entfernung von den letzten Spuren Phosphat ist aber mit Schwierigkeiten verbunden. Durch die Anwendung von verdünntem Ammoniak (0,02 n.) als Elutionsmittel, durch welche die Elution ebensogut wie durch sekundäres Natriumphosphat durchgeführt wird, erzielt man, daß die nicht dialysierten Elutionen nach der Kaolinadsorption schon einen sehr geringen Aschegehalt besitzen und die Katalase in hohen Reinheitsgraden erhalten wird. Bei der nachfolgenden Dialyse, welche bei unseren Versuchen mit sehr geringen Aktivitätsverlusten durchgeführt werden konnte, steigen dann die Kat. *f*-Werte noch etwas wegen des Wegdialysierens von noch vorhandenen leicht dialysablen Stoffen.

In einigen Fällen, wo die durch Alkoholfällung vorgereinigten Lösungen sofort einer Kaolinadsorption unterworfen wurden, ohne vorangegangene Tonerdeadsorption, wurden Aktivitätsänderungen beobachtet, welche eine weitere Stütze für die Anwesenheit von Hemmungsstoffen in den rohen Lösungen geben. In einem Falle konnte die Aktivität einer mit Alkohol behandelten Lösung beim Behandeln mit Kaolin gesteigert werden, in anderen Fällen wurde bei der Elution des Enzyms aus dem Kaolinadsorbat eine größere Aktivität eluiert als die Aktivität, welche aus der Bestimmung der Aktivität in der ursprünglichen

Digitized by Google

Lösung und in der Restlösung nach der Adsorption im Adsorbat theoretisch vorhanden war.

1. Beispiel: 600 ccm IIa wurden mit 40 g Kaolin behandelt. Die Aktivität der Restlösung war 21,5 Proc. geringer als die Aktivität der ursprünglichen Lösung. In der durch Behandeln des Kaolinadsorbates mit sekundärem Natriumphosphat erhaltenen Elution wurden allerdings 31 Proc. von der Aktivität der ursprünglichen Lösung zurückgewonnen. Die scheinbare Ausbeute an Enzymaktivität betrug also in diesem Falle 144 Proc.

2. Beispiel: Bei Behandeln einer Kataloselösung mit Kaolin wurden in der Restlösung 57 Proc. der ursprünglichen Aktivität zurückgefunden. Aus dem Adsorbat wurde aber mit verdünntem Ammoniak eine Elution erhalten, welche eine Aktivität von 68 Proc. der ursprünglichen Aktivität, anstatt der theoretisch zu erwartenden Maximalmenge von 43 Proc. besaß. Die scheinbare Ausbeute betrug also in diesem Falle 158 Proc.

In den durch Alkoholfällung und darauffolgende Adsorption mit Tonerdehydrat gereinigten Lösungen wurde aber beim Behandeln mit Kaolin nie mehr als die zu erwartende Aktivität in der Restlösung oder Elution gefunden.

Es sei in diesem Zusammenhang auch auf die Angaben von Battelli und Stern hingewiesen über die Existenz eines Hemmungskörpers, die sogenannte „Antikatalase" und die von denselben Autoren angenommene „Philokatalase", welche die durch die Antikatalase gelähmte Katalase wieder wirksam machen soll. Jedenfalls dürfte aus den Ergebnissen von Hennichs über die Aktivierung der Leberkatalase bei Alkoholfällung, sowie unseren oben mitgeteilten Beobachtungen über Wirksamkeitsänderung der unreinen Enzymlösungen bei Behandlung mit Adsorptionsmitteln hervorgehen, daß die Katalase durch fremde Stoffe aus der Leber in ihrer Wirksamkeit beeinflußt werden kann. Eine Verschiedenheit zwischen Battellis und Sterns „Antikatalase" und dem Hemmungskörper von Hennichs scheint immerhin im Verhältnis zu Alkohol zu bestehen. Nach Battelli und Stern soll nämlich die „Antikatalase" durch Alkohol nicht gefällt werden. Alkohol soll jedoch nach den erwähnten Autoren die von ihnen angenommene Oxydationswirkung der Antikatalase verhindern. Die Ver-

Digitized by Google

hältnisse scheinen uns also in dieser Hinsicht noch recht unklar zu sein; für unsere Fragestellung ist allerdings die Sache von untergeordneter Bedeutung.

F. Zur Dialyse der gereinigten Katalaselösungen.

Bei den Dialyseversuchen von Hennichs traten während der Dialysezeit starke Einbußen an enzymatischer Aktivität der Katalasepräparate ein. Besonders bei den durch Tonerdeadsorption und Elution mit Phosphat gewonnenen Enzymlösungen waren die Aktivitätsverluste bei der Dialyse sehr groß. Bei kaolinadsorbierten Präparaten wurde eine geringere Inaktivierung während der Dialyse beobachtet, und Hennichs schrieb deshalb die starke Inaktivierung in den Elutionen nach der Tonerdeadsorption den in diesen Elutionen während der Dialyse eintretenden Ausfällungen von kolloidal verteiltem Tonerdehydrat zu welches beim Ausflocken das Enzym teilweise adsorbiert.

Unsere nach der letzten Adsorption mit Kaolin durch Ammoniak erzielten Elutionen wurden im Eisschrank unter Anwendung von Kollodiummembranen dialysiert. Durch die Einführung der Dialyse bei niedriger Temperatur war es möglich, die Aktivitätsverluste während der Dialysezeit in hohem Maße herunterzubringen, in vielen Fällen wurde sogar die 4—5 Tage dauernde Dialyse ohne jeden Verlust an enzymatischer Aktivität durchgeführt. Die geringe Ausflockung, welche in einigen Fällen eintrat, scheint kaum etwas Enzym von der Lösung abgetrennt zu haben. In allen Fällen wurden die Lösungen nach der Dialyse filtriert. Bei der Filtration wurde keine Aktivitätsverminderung wahrgenommen. Die Ergebnisse in anderer Richtung von S. Morgulis und E. Legget[1]), sowie H. Wieland[2]) wurden nicht bestätigt.

G. Konzentrieren der Katalaselösungen durch Eindunsten im Vakuum.

Nach Angaben von H. Wieland[2]) ist die Katalase bei höheren Reinheitsgraden sehr empfindlich gegen Schüttelung

[1]) Ergebnisse der Physiologie **23**, 320 (1924).
[2]) A. **445**, 181 (1925).

Digitized by Google

sowie beim Durchleiten von indifferenten Gasen oder sogar bei Aufbewahrung der Lösungen unter vermindertem Druck.

Hinsichtlich der Schüttelinaktivierung muß hervorgehoben werden, daß bei der Elution aus Tonerde- oder Kaolinadsorbat die Elutionsmischungen vielfach auf der Schüttelmaschine kräftig geschüttelt werden, ohne daß Verminderung der Aktivität durch das Schütteln beobachtet wurde. In dieser Hinsicht sind also unsere Katalaselösungen sehr stabil. Aber auch bezüglich der anderen erwähnten Angaben über eine geringe Stabilität der Katalase in Lösungen stehen unsere Resultate in Widerspruch zu älteren Angaben.

Unsere gereinigten Katalaselösungen konnten also durch Einengen unter stark vermindertem Druck und bei gleichzeitigem Durchblasen von Luft konzentriert werden, ohne daß eine bemerkenswerte Inaktivierung des Enzyms eintrat. Eine Lösung (IVa *AK*), welche vor dem Einengen in Vakuum den Kat. *f*-Wert 18200 besaß, zeigte nach Konzentrieren bis zu einem Fünftel des ursprünglichen Volumens Kat. $f = 18500$; das Einengen war also ohne jeden Aktivitätsverlust durchgeführt. Das schon mehrmals besprochene Präparat mit Kat. $f = 43000$ zeigte nach dem Einengen von dem ursprünglichen Volumen von 450 ccm bis 26 ccm einen sehr geringen Rückgang der katalatischen Aktivität, nämlich zu Kat. $f = 37000$.

H. Beispiele für die Fraktionierung und Darstellung der Katalase.

Beispiel 1. 1,2 kg der fein gemahlenen Leber vom Pferd wurden mit 1200 ccm Wasser während 1 Stunde unter Schüttelung auf der Schüttelmaschine extrahiert. Nach Abzentrifugieren der nicht in Lösung gegangenen Teile der Leber wurde die Aktivität des Extraktes bestimmt. Kat. $f = 346$. Lösung I.

Die Lösung I wurde mit dem halben Volumen Alkohol unter Kühlung gefällt und die Fällung durch Zentrifugieren abgetrennt. Die Restlösung wurde dann mit dem gleichen Volumen Alkohol gefällt und die Fällung sofort nach dem

Digitized by Google

Abtrennen in der Zentrifuge auf der Schüttelmaschine mit Wasser geschüttelt. Die erhaltene Lösung Ia enthielt die Hälfte der in der Lösung I vorhandenen Aktivität.

Die Lösung Ia (1250 ccm) wurde mit 40 g Kaolin versetzt. Die Restlösung zeigte nach der Kaolinbehandlung Kat. $f = 6300$.

Von der Restlösung wurden 1000 ccm mit 200 ccm $Al(OH_3)$-Suspension, entsprechend 7,4 g Al_2O_3, versetzt. Die durch sekundäres Natriumphosphat erzielte Elution wurde während 4 Tagen dialysiert, wobei die Aktivität auf die Hälfte der vor der Dialyse vorhandenen Aktivität sank. Kat. $f = 6300$. Wegen der Inaktivierung während der Dialyse wurde also keine Verbesserung der Aktivität bei dieser Reinigungsoperation gewonnen.

Von der oben erwähnten Restlösung nach der Kaolinbehandlung wurden weiter 450 ccm mit 80 ccm $Al(OH)_3$-Suspension (2,95 g Al_2O_3) versetzt. Die Elution enthielt nach 4 tägiger Dialyse noch 80 Proc. von der angewandten Aktivität und zeigte Kat. $f = 12500$.

Beispiel 2. Das Leberextrakt (850 ccm), welches ein Trockengewicht von 0,0897 g pro Kubikzentimeter besaß, ergab bei Prüfung der Aktivität Kat. $f = 1200$. Das Extrakt wurde nach dem Vorgange von Hennichs wie im obigen Beispiel fraktioniert mit Alkohol gefällt. Die Lösung nach der 2. Alkoholfällung zeigte Kat. $f = 4100$ und 45 Proc. von der Aktivität des Leberextraktes. Der Aktivitätsverlust trat hauptsächlich bei der 2. Alkoholfällung ein. Die so erhaltene Lösung IIa betrug 1200 ccm, wovon die Hälfte mit 40 g Kaolin versetzt wurde. Wie schon vorher erwähnt worden ist, wurde die Aktivität der Restlösung 21,5 Proc. geringer als die Aktivität der Lösung IIa gefunden. In der Elution wurden jedoch 31 Proc. von der Aktivität der Lösung IIa zurückgefunden. Diese Elution IIa K zeigte nach der 4 tägigen Dialyse, welche mit nur 15 Proc. Aktivitätsverlust durchgeführt wurde, Kat. $f = 8800$.

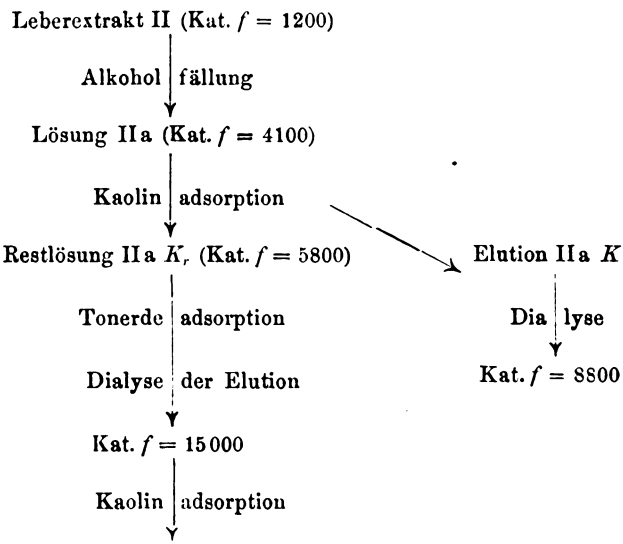
Die erwähnte Restlösung IIa K_r, welche 78,5 Proc. von der angewandten Aktivität besaß, wurde dann der Tonerde-

Digitized by Google

hydratadsorption unterworfen. Die Aktivität der Restlösung betrug Kat. $f = 5800$. Die Aktivität der Elution aus dem $Al(OH)_3$-Adsorbat (3,7 g Al_2O_3), welche mit sekundärem Natriumphosphat gewonnen wurde, zeigte nach der Dialyse Kat. $f = 15000$. Die Dialyse, welche 1 Woche dauert, war mit einem Aktivitätsverlust von nur 12 Proc. verbunden.

Das erhaltene Präparat mit Kat. $f = 15000$ wurde dann einer Kaolinadsorption unterworfen, wobei 270 ccm der dialysierten Lösung mit 30 g Kaolin adsorbiert wurde. Die mit 0,02 n-NH_3 gewonnene Elution zeigte Kat. $f = 25000$.

Der Gang der Reinigungsarbeit in diesem Beispiel ist im folgenden zusammengestellt.



Beispiel 3. Das Leberextrakt war während 5 Tagen unter Toluolzusatz im Eisschrank aufbewahrt. Nach dem Abzentrifugieren von ausgefällten Eiweißstoffen wurde mit dem halben Volumen Alkohol gefällt. Die Restlösung nach der Alkoholfällung wurde sofort der Tonerdeadsorption unterworfen. Zu diesem Zweck wurde die 1230 ccm betragende Lösung mit 210 ccm Tonerdehydratsuspension (entsprechend 7,8 g Al_2O_3) versetzt. Die 425 ccm betragende Elution, welche mit 1 Proc. sekundärem Natriumphosphat erhalten worden war, wurde während 1 Tages im Eisschrank dialysiert. Aktivitätsverlust während der Dialyse 10 Proc. Die dialysierte Lösung zeigte Kat. $f = 18000$.

Digitized by Google

Die nachfolgende Behandlung mit 50 g Kaolin bewirkte eine Adsorption von 80 Proc. der Aktivität. Die mit 0,02 n-NH_3 erzielte Elution zeigte vor der Dialyse Kat. f = 27300. Nach 4 tägiger Dialyse wurde Kat. f zu *40000* bestimmt. Über die nähere Charakterisierung des Präparates hinsichtlich Asche-, Fe-, N- und S-Gehalt usw. siehe unten.

Beispiel 4. Die feingemahlene Leber wurde zuerst während 1 Stunde mit ihrem gleichen Gewicht Wasser extrahiert. Das Extrakt wurde durch Zentrifugierung von den Leberresten abgetrennt. Extrakt III_1 (1300 ccm; Kat. f = 617). Die Leberreste nach der ersten Extraktion wurden während der Nacht mit einer zweiten Menge Wasser extrahiert. Die dabei gewonnene Lösung III_2 (1150 ccm) zeigte Kat. f = 630.

Reinigung des Extraktes III_1.

Das Extrakt wurde über Nacht unter Toluolzusatz im Eisschrank aufbewahrt. Dabei trat eine Aktivitätserhöhung von 10 Proc. ein. Die Lösung wurde mit 600 ccm Alkohol unter Kühlung gefällt und die 1175 ccm betragende Restlösung sofort nach dem Abtrennen von den ausgefällten Anteilen auf 2500 ccm verdünnt. In dieser Lösung waren 89 Proc. von der ursprünglichen Aktivität vorhanden. Eine Aktivitätserhöhung wegen Abtrennen eines Hemmungskörpers machte sich also in diesem Falle nicht bemerkbar. Kat. f der Lösung wurde zu 1860 bestimmt.

Die Lösung wurde dann mit 400 ccm $Al(OH)_3$-Suspension (14,8 g Al_2O_3) versetzt, wobei noch 86 Proc. von der vor der Adsorption vorhandenen Aktivität in der Restlösung zurückblieben. Der Adsorptionswert des Tonerdehydrats war also in diesem Falle sehr gering. Die Aktivität der Restlösung entsprach Kat. f = 2200. Durch die Tonerdebehandlung waren also einige Verunreinigungen entfernt worden.

Aus dem Tonerdeadsorbat konnten 88 Proc. von der adsorbierten Aktivität mit sekundärem Na-Phosphat eluiert werden. Nach der Dialyse zeigte die Lösung Kat. f = 3100.

2700 ccm der erwähnten Restlösung nach der $Al(OH)_3$-Adsorption mit Kat. f = 2200 wurden mit 120 g Kaolin adsorbiert. 64 Proc. der Aktivität wurden adsorbiert. Durch 0,02 n-NH_3 konnten 78 Proc. von der adsorbierten Aktivität eluiert werden. Die Aktivität der 1070 ccm betragenden Elution entsprach Kat. f = 6750. Nach 40 stündiger Dialyse wurde Kat. f zu 8600 bestimmt. Keine Aktivitätsverminderung während der Dialyse.

Diese Lösung wurde dann einer zweiten Kaolinadsorption unterworfen. Die Elution zeigte nur Kat. f = 4800, welche allerdings während der 4 Tage dauernden Dialyse auf 9000 anstieg. Auch diesmal wurde die Dialyse ohne Aktivitätsverluste ausgeführt.

Die Reinigung dieses ersten Extraktes war nicht erfolgreich.

Digitized by Google

Reinigung des Extraktes III_2.

Das Extrakt wurde mit dem halben Volumen Alkohol gefällt. Die auf 3000 ccm verdünnte Restlösung enthielt 107 Proc. von der in dem Extrakt gefundenen Aktivität. Kat.f wurde zu 1550 bestimmt.

Die Reinigungsarbeit wurde mit Tonerdeadsorption fortgesetzt. Durch 600 ccm $Al(OH)_3$-Suspension (22,2 g Al_2O_3) wurden 67 Proc. von der Aktivität adsorbiert. Die Elutionsausbeute betrug 82 Proc. von der adsorbierten Menge. Nach der 40 Stunden dauernden Dialyse, welche wieder ohne Inaktivierung durchgeführt wurde, entsprach die Aktivität Kat.f = 7700. Das Präparat enthielt 21 Proc. Asche.

Die Lösung wurde mit 60 g Kaolin adsorbiert, wobei eine fast vollständige Adsorption des Enzyms eintrat. Die Elution lieferte 65 Proc. von der ursprünglichen Aktivität und mit Kat.f = 10200. Während der 8 Tage dauernden, im Eisschrank ausgeführten Dialyse trat eine Inaktivierung von 9 Proc. ein. Kat.f wurde nach der Dialyse zu 13400 bestimmt.

Die Reinigung dieses zweiten Extraktes führte also zu einem etwas besseren Kat.f-Wert als die Reinigung des Extraktes III_1.

Beispiel 5. Wie im vorigen Beispiel wurde die Leber fraktioniert, durch Wasser extrahiert. Wir beschreiben im folgenden die Reinigung der beiden Extrakte, welche in beiden Fällen zu sehr guten Katalasepräparaten führte.

Reinigung des Extraktes IV_1.

Das Extrakt, welches 900 ccm betrug, wurde mit dem halben Volumen Alkohol gefällt. Nach Abzentrifugieren von den ausgefällten Anteilen wurde wieder mit dem gleichen Volumen Alkohol gefällt. Die aus dieser Fällung erhaltene Lösung IV_1a zeigte Kat.f = 2900. Das Volumen der Lösung war 1040 ccm.

Nach Aufbewahrung während einer Nacht, wobei die Aktivität von Kat.f = 2900 zu Kat.f = 3200 anstieg, wurde mit Tonerde adsorbiert. Das Sorbat wurde mit 0,02 n-NH_3 gewaschen, wobei nur Spuren von Katalase eluiert wurden und die Katalase dann mit sekundärem Natriumphosphat eluiert. Ausbeute 44 Proc. Die Aktivität entsprach Kat.f = 4000. Nach der Dialyse, welche 3 Tage dauerte und ohne Inaktivierungsverluste ausgeführt werden konnte, wurde Kat.f zu 12100 bestimmt.

Die jetzt 700 ccm betragende Lösung wurde nun mit 77 g Kaolin versetzt. 49 Proc. von der Aktivität wurden

Digitized by Google

adsorbiert, 41 Proc. von der Aktivität befanden sich in der Restlösung. Nach der Dialyse zeigte die Elution Kat.f = 18200. Die Elution hatte den größten Teil des roten Farbstoffes aufgenommen. Die Restlösung war nunmehr nur gelb gefärbt. Die Aktivität wurde zu Kat.f = 17500 bestimmt. Nach der Dialyse (während 1 Woche mit 14 Proc. Aktivitätsverlust) wurde Kat.f zu *31000* bestimmt.

$$\mathrm{IV_1} \rightarrow \underset{\text{Kat.}f=3200}{\mathrm{IV_1a}} \rightarrow \underset{\text{Kat }f=12100}{\mathrm{IV_1a}\,A} \begin{cases} \xrightarrow{49\%} \mathrm{IV_1a}\,AK\text{—Dialyse} \rightarrow \text{Kat.}f = 18200 \\ \xrightarrow{41\%} \mathrm{IV_1a}\,AK_r\text{—Dialyse} \rightarrow \text{Kat.}f = 31000 \end{cases}$$

Obwohl eine Fraktionierung des roten Farbstoffes in der ursprünglichen Lösung teilweise durchgeführt wurde, zeigten die beiden Endpräparate nahe gleich große Eisengehalte, nämlich 0,33 bzw. 0,32 Proc. Fe.

Reinigung des Extraktes IV_2.

Das Extrakt IV_2 zeigte Kat.f = 600. Von diesem Extrakt wurden 1140 ccm mit 550 ccm Alkohol unter Kühlung gefällt. Die Restlösung wurde durch Zentrifugieren von den ausgefällten Anteilen abgetrennt und zeigte Kat.f = 1500. Die Lösung (IV_2a) enthielt 111 Proc. von der im Extrakt IV_2 gefundenen Aktivität.

Nach dem Verdünnen auf 2 Liter wurde mit 600 ccm $Al(OH)_3$-Suspension, entsprechend 22,2 g Al_2O_3, adsorbiert. Durch Behandeln des Adsorbates mit 900 ccm 0,02 n-Ammoniak konnten 46 Proc. von der Aktivität eluiert werden. Diese Elution (IV_2a A_1) zeigte vor der Dialyse Kat.f = 7500 und nach 60stündiger Dialyse Kat.f = 14600. Die Dialyse wurde ohne Aktivitätsverlust durchgeführt. Die Katalaselösung zeigte eine bräunliche Färbung.

Durch Behandeln des Tonerdeadsorbates mit etwa 0,8-proc. Na_2HPO_4-Lösung konnten dann noch 29 Proc. von der Aktivität eluiert werden. Die Elution, welche eine rote Farbe besaß, zeigte nach der Dialyse (keine Inaktivierung) nur Kat.f = 4600. Die Katalase war also selektiv in der ersten durch NH_3 erzielten Elution abgelöst.

Die dialysierte Lösung IV_2a A_1 wurde mit 50 g Kaolin versetzt. Vom Kaolin wurden 70 Proc. von der Aktivität

Digitized by Google

aufgenommen. Durch 0,02 n-NH_3 konnte die adsorbierte Katalase quantitativ eluiert werden. Kat.f der Elution (535 ccm $IV_2 a . A_1 K$) wurde vor der Dialyse zu 26000 bestimmt. Die Lösung wurde während 110 Stunden ohne Aktivitätsverlust in Kollodiummembranen dialysiert und zeigte dann Kat.$f = 43000$. Trockengewicht 0,40 mg pro Kubikzentimeter. Über die chemische Zusammensetzung des Präparates siehe unten.

IV_2 (Kat.f = 600) → $IV_2 a$ → Adsorption mit Tonerde → Elution mit NH_3 (40%) → Kaolinadsorption → $IV_2 a A_1 K$ → (Dialyse) → Kat.f = 43000

Elution mit Na_2HPO_4 (20%) → (Dialyse) → Kat.f = 4600

Bei unseren hier beschriebenen Reinigungsversuchen wurde also nach der Vorreinigung durch Alkoholfällung zuerst mit Tonerdehydrat und darauf mit Kaolin adsorbiert. Bei einigen Versuchen wurde eine zweite Kaolinadsorption vorgenommen. Bis jetzt haben wir dabei hinsichtlich einer Steigerung der Aktivität keinen Erfolg gehabt. Damit soll nicht gesagt werden, daß die Methodik der Katalasereinigung mit unseren Versuchen an der Grenze ihrer Leistungsfähigkeit angelangt ist.

Analytische Untersuchungen.

1. Eisenanalysen.

Die Bestimmung des Eisens in den Katalasepräparaten wurde nach der Einäscherung der Substanz in einem Platintiegel, Aufschließung mit Soda und nachfolgender Lösung in Salzsäure nach der colorimetrischen Methode von Lachs und Friedenthal[1]) ausgeführt. Vor der Bestimmung wurde durch Kochen mit Bromwasser das Eisen vollständig in die 3 wertige Form überführt.

Präparat $IV_1 a A K$, Kat.f = 18200:

5,704 mg Subst.: 0,132 mg Asche, 0,019 mg Fe.
Gef. 2,3 Proc. Asche, 0,33 Proc. Fe.

Präparat $IV_1 a A K_1$, Kat.f = 31000:

1,337 mg Subst.: 0,032 mg Asche, 0,0045 mg Fe.
Gef. 2,4 Proc. Asche, 0,34 Proc. Fe.

1,321 mg Subst.: 0,0040 mg Fe.
Gef. 0,30 Proc. Fe.

[1]) Bio. Z. 32, 130 (1911).

Digitized by Google

Präparat IIa *AK*, Kat. $f = 40000$:

1,400 mg Subst.: 0,0045 mg Fe.
Gef. 0,13 Proc. Fe.

5,128 mg Subst.: 0,010 mg Fe.
Gef. 0,19 Proc. Fe.

5,126 mg Subst.: 0,048 mg Asche, 0,0065 mg Fe.
Gef. 0,94 Proc. Asche, 0,13 Proc. Fe.

Präparat IV_2a A_1K, Kat. $f = 43000$:

1,2380 mg Subst.: 0,008 mg Fe.
Gef. 0,65 Proc. Fe.

0,810 mg Subst.: 0,0055 mg Fe.
Gef. 0,68 Proc. Fe.

2,185 mg Subst.: 0,031 mg Asche, 0,012 mg Fe.
Gef. 1,4 Proc. Asche, 0,55 Proc. Fe.

2. *Stickstoffanalysen.*

Zu den Stickstoff- und den Schwefelanalysen waren die Lösungen im Vakuum bis Trockenheit eingedunstet worden. Die Analysen wurden nach Pregls Mikromethoden ausgeführt.

Präparat IIa *AK*, Kat. $f = 40000$:

3,473 mg Subst.: 0,448 ccm N_2 (17°, 754 mm).
Gef. 15,06 Proc. N.

Präparat IV_2a A_1K, Kat. $f = 43000$:

4,426 mg Subst.: 0,558 ccm N_2 (17°, 754 mm).
Gef. 14,72 Proc. N.

3. *Schwefelanalysen.*

Präparat IIa *AK*, Kat. $f = 40000$:

20,67 mg Subst.: 1,88 mg $BaSO_4$.
Gef. 1,25 Proc. S.

Präparat IV_2a *AK*, Kat. $f = 43000$

17,62 mg Subst.: 1,00 mg $BaSO_4$.
Gef. 0,78 Proc. S.

Digitized by Google

Über die Umsetzung von Hydrazinen mit Oxymethylen-ketonen und deren Derivaten. I.;

von *K. v. Auwers* und *H. Mauss.*

[Aus dem Chemischen Institut der Universität Marburg.]

(Eingelaufen am 5. Januar 1927.)

Vor kurzem[1]) wurde an einer Reihe von Beispielen gezeigt, daß sich Hydrazinderivate mit Oxymethylen-ketonen und Keto-Enolen, sowie mit den Äthern und Estern dieser Verbindungen in verschiedenartiger Weise umsetzen können, indem primär entweder eine *Kondensation* oder eine *Addition* stattfindet. Beschränkt man sich auf die Oxymethylenketone und ihre Abkömmlinge, so liegt es nahe, diese beiden Arten des Umsatzes durch die allgemeinen Gleichungen A und B auszudrücken:

$$\text{A}\quad \begin{matrix} R.CO.CH:CH.OR' \\ NH_2.\overset{+}{N}H.R'' \end{matrix} = \begin{matrix} R.C.CH:CH.OR' \\ \ddot{N}.NH.R'' \end{matrix} + H_2O$$

$$\text{B}\quad \begin{matrix} R.CO.CH:CH.OR' \\ R''.\overset{+}{N}H.NH_2 \end{matrix} = \begin{matrix} R.CO.CH_2.CH.OR' \\ R''.NH.\dot{N}H \end{matrix}$$

R = Alkyl oder Aryl, R′ und R″ = H, Alkyl, Phenyl, $CONH_2$.

Im zweiten Fall wird es nach erfolgter Anlagerung in der Regel sofort zur Abspaltung von R′.OH kommen, die entweder gleichfalls zu einem *Hydrazon* oder zu dem mit ihm tautomeren *Hydrazid* führt.

Dasselbe *Hydrazid* entsteht, wenn das Hydrazin sich nicht an die Doppelbindung anlagert, sondern sich nach dem Schema C:

$$\text{C}\quad R.CO.CH:CH.OR' + NH_2.NH.R'' = R.CO.CH:CH.NH.NH.R'' + R'.OH$$

mit der Gruppe CH.OR′ *kondensiert.*

Ringschluß verwandelt die nach Schema I gebildeten Substanzen in 1,3-, die anderen in 1,5-Derivate des Pyrazols. Man kann daher — die Richtigkeit dieser Darlegungen

[1]) Auwers u. Hollmann, B. 59, 1285ff. (1926).

Digitized by Google

vorausgesetzt — aus der Struktur des letzten Endes erhaltenen Pyrazols, wenn diese auf andere Weise ermittelt ist, einen Rückschluß auf die Art der Umsetzung zwischen der Oxymethylenverbindung und dem Hydrazin machen; aber man kann, wie seinerzeit auseinandergesetzt wurde, umgekehrt die Konstitution des Pyrazols auf diesem Wege nur dann erschließen, wenn es gelingt, die besprochenen Zwischenprodukte zu isolieren und ihren Bau einwandfrei festzustellen.

Da Strukturbestimmungen in der Pyrazolreihe oft schwer durchzuführen sind, erschien es angezeigt, die aus Oxymethylen-ketonen und Hydrazinen entstehenden Substanzen noch eingehender zu studieren, zumal gewisse Beobachtungen sich mit keinem der oben gegebenen Schemata zwanglos vereinigen ließen. Dies gilt z. B. für die Produkte der Umsetzung von *Phenylhydrazin* mit dem *Oxymethylen-acetophenon* und dessen Abkömmlingen; mit diesen Substanzen haben wir uns daher zunächst beschäftigt.

Nach den Angaben von Auwers und W. Schmidt[1]) entsteht bei der Einwirkung von Phenylhydrazin auf das *freie* Oxymethylen-keton regelmäßig ein Gemisch zweier Verbindungen, von denen die eine bei der Destillation im Vakuum *1,5-Diphenyl-pyrazol* liefert, während die andere schon freiwillig so leicht in das isomere *1,3-Diphenyl-pyrazol* übergeht, das sie bis jetzt nicht isoliert werden konnte. Auf Grund dieser Umwandlungen wurden den beiden primären Reaktionsprodukten die Formeln I und II beigelegt.

I $\begin{matrix} C_6H_5.CO.CH_2.CH \\ \quad\quad\quad\quad\ddot{} \\ C_6H_5.NH.\dot{N} \end{matrix}$ II $\begin{matrix} C_6H_5.C.CH_2.CHO \\ \quad\quad\quad\quad\ddot{} \\ \dot{N}.NH.C_6H_5 \end{matrix}$

Bei der Nacharbeitung kamen wir zu ähnlichen Ergebnissen; nur bildete der Körper, der in das 1,5-Diphenylpyrazol verwandelt werden konnte, im Gegensatz zu den früheren Beobachtungen regelmäßig das Hauptprodukt. Auch Versuche, die von anderer Seite im hiesigen Laboratorium angestellt wurden, bestätigten dies; in einem Fall wurde sogar bei der vollständigen Verarbeitung des Reaktions-

[1]) B. 58, 528 (1925).

Digitized by Google

produktes nur jenes Pyrazol erhalten. Der Verlauf der Reaktion hängt also bis zu einem gewissen Grade von noch nicht erkannten Einflüssen ab, und es ist sehr wohl möglich, daß auch bei den seinerzeit besprochenen (a. a. O.) Versuchen von Claisen und Fischer das Mengenverhältnis der beiden Isomeren ganz nach der einen Seite verschoben war. Auf Grund der neueren Versuche läßt sich etwa sagen, daß die Verbindungen I und II durchschnittlich ungefähr im Verhältnis 3:1 entstehen.

Nach Claisen ähneln die Oxymethylen-ketone in ihrem chemischen Charakter so sehr den Carbonsäuren, daß man sie als eine besondere Art dieser Säuren mit der typischen Gruppe CO—[CH : CH]—OH auffassen kann.[1]) Danach war für das besprochene „Hydrazon" I auch die Formel eines *Hydrazids* (III) in Betracht zu ziehen. Tatsächlich entspricht diese Auffassung den Eigenschaften der Substanz besser, denn durch vorsichtige Behandlung mit Luftsauerstoff läßt sie sich zu einem roten Körper oxydieren, der nichts anderes als der *Azokörper* IV sein kann.

III $C_6H_5 . CO . CH : CH . NH . NH . C_6H_5$,

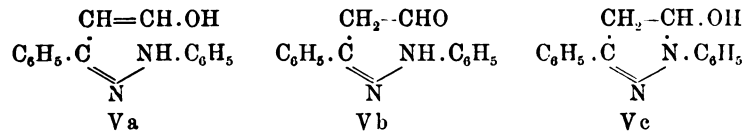
IV $C_6H_5 . CO . CH : CH . N : N . C_6H_5$.

Es sei daran erinnert, daß die Oxymethylen-ketone auch mit einfachen Basen als Säuren, nicht als Aldehyde reagieren, denn sie bilden beispielsweise mit Anilin nicht Anile, sondern Anilide.

Um das Phenyl-hydrazin zu zwingen, nur an der neben dem Phenyl befindlichen Carbonylgruppe des Oxymethylenketons anzugreifen, hatte man es seinerzeit mit dessen *Benzoesäure-ester* kondensiert. In der Tat schien der Zweck erreicht worden zu sein, denn das Reaktionsprodukt lieferte bei weiterer Verarbeitung ausschließlich *1,3-Diphenyl-pyrazol.* Indessen blieb die Natur der zunächst entstandenen Verbindung zweifelhaft, denn keine der drei in Betracht gezogenen Formeln Va bis Vc entsprach ihrer Entstehung

[1]) Vgl. Claisen, A. 291, 35 Anm. (1896); B. 59, 152 (1926).

Digitized by Google



Va Vb Vc

und ihrem chemischen Verhalten vollkommen. Insbesondere blieb die selbst unter den mildesten Bedingungen eintretende Abspaltung des Benzoesäurerestes unverständlich; auch schien die Substanz in verschiedenen Formen auftreten zu können.

Bei der erneuten Untersuchung dieser Verhältnisse prüften wir, um keine der in Betracht kommenden Möglichkeiten außer acht zu lassen, zunächst, ob etwa die *Benzoylierung* des Oxymethylen-acetophenons entgegen der stillschweigend gemachten Voraussetzung nicht in der Oxymethylengruppe, sondern am enolisierten *Carbonyl* stattgefunden habe. Diese, von vornherein sehr unwahrscheinliche Annahme konnte leicht widerlegt werden, denn bei der *Oxydation* des Benzoesäure-esters mit Kaliumpermanganat erhielt man in verhältnismäßig guter Ausbeute *Phenyl-glyoxylsäure*, was nur mit der alten Formel vereinbar ist.

Dagegen bestätigte sich die Vermutung der Existenz einer *isomeren Form*. Es entsteht zuerst ein labiler Körper, der nach vorsichtiger Reinigung bei 120° schmilzt und sich in festem Zustand bei Zimmertemperatur längere Zeit aufbewahren läßt. Auch in benzolischer oder alkoholischer Aufschlämmung bleibt er einige Stunden oder auch länger unverändert, dagegen verwandelt er sich in Lösung in das bereits früher beschriebene Isomere, das in reinstem Zustand statt bei 162° bei 164° schmilzt. Schon auf dem Wasserbad geht die niedrigschmelzende Substanz unter Wasserabspaltung in das 1,3-Diphenyl-pyrazol über; auch bei der Umlagerung in das hochschmelzende Isomere pflegt dieses Pyrazol als Nebenprodukt aufzutreten.

Bei sämtlichen Reaktionen, die wir mit dem Körper vom Schmelzp. 120° anstellten, verhielt er sich genau so wie das Isomere, wobei die Frage offen bleibt, ob dies etwa darauf zurückzuführen ist, daß in allen Fällen zuvor die

Digitized by Google

Isomerisierung stattgefunden hat. Jedenfalls geht aus allen Tatsachen hervor, daß die beiden Substanzen *gleiche Struktur* besitzen.

Die Feststellung der Konstitution wurde dadurch erschwert, daß bei den meisten Versuchen, sofern überhaupt eine Umsetzung stattfand, lediglich 1,3-Diphenyl-pyrazol entstand. Dies war z. B. bei den Alkylierungs- und Acylierungsversuchen, die man mit beiden Isomeren anstellte, der Fall; sie brauchen daher hier ebensowenig wie andere, für den Zweck der Untersuchung bedeutungslose Beobachtungen besprochen zu werden.

Ein bemerkenswertes Ergebnis lieferte dagegen die *Oxydation* der beiden Isomeren mit Kaliumpermanganat, denn in guter Ausbeute wurde ein Körper erhalten, der an seinen Eigenschaften und durch direkten Vergleich als das *Anilid* von der Formel VI erkannt wurde. Dieser Befund machte

VI $C_6H_5.CO.CH:CH.NH.C_6H_5$ VII $C_6H_5.CO.CH:CH$
$NH_2.\dot{N}.C_6H_5$

die Formeln Va und Vb noch unwahrscheinlicher, als sie schon waren; eher ließ er sich mit Vc vereinigen, doch blieb auch dann die Reaktion merkwürdig. Am verständlichsten war der Verlauf der Oxydation, wenn man den Verbindungen (120°) und (164°) Formel VII gab, die bereits früher flüchtig erwogen, aber als wenig glaubwürdig nicht ernstlich in Betracht gezogen worden war.

Um diese Formel zu prüfen, brachte man die beiden Substanzen in alkoholischer Aufschlämmung mit p-Nitrobenzaldehyd zusammen. Die Umsetzung war langsam und unvollständig; fügte man aber den Mischungen ein paar Tropfen verdünnte Natronlauge zu, so bildete sich rasch und in annähernd quantitativer Ausbeute ein gelb gefärbter Körper vom Schmelzp. 173—174°, der durch Kondensation der beiden Komponenten unter Austritt von 1 Mol. Wasser entstanden war. Danach konnte eine Nitro-benzalverbindung von der Formel VIII vorliegen.

$C_6H_5.CO.CH:CH$
$NO_2.C_6H_4.CH:N.\dot{N}.C_6H_5$
VIII

$C_6H_5.CO.CH:CH$
$NO_2.C_6H_4.CO.NH.\dot{N}.C_6H_5$
IX

Beweisend für die Richtigkeit dieser Formel war die Tatsache, daß man aus freiem *Oxymethylen-acetophenon* und

Digitized by Google

dem *Phenyl-hydrazon des p-Nitro-benzaldehyds* die gleiche Substanz gewann. Umgekehrt konnte der Körper (173—174°) durch vorsichtiges Erwärmen mit alkoholischer Salzsäure wieder in die eben genannten Verbindungen gespaltet werden, von denen allerdings nur das Hydrazon in Substanz isoliert wurde. Die Bindung zwischen CH und $N.C_6H_5$ wird also leichter gelöst als die Doppelbindung zwischen CH und N, was auch durch vergleichende Versuche mit fertigem p-Nitrobenzal-phenylhydrazin bestätigt wurde.

Einen zweiten Beweis für die Formel VII erbrachten folgende Versuche: Bei der Einwirkung von *p-Nitro-benzoyl-chlorid* auf die Isomeren (120°) und (164°) in Pyridin entstand in geringer Menge ein Körper, der in reinem Zustand bei 205° schmolz. Dieselbe Verbindung erhielt man glatt, als man *symm.* p-Nitrobenzoyl-phenylhydrazin mit dem Natriumsalz des Oxymethylen-acetophenons kondensierte. Der Substanz kommt also die Formel IX zu.

Die Struktur der Verbindungen vom Schmelzp. 120° und 164° ist damit als der Formel VII entsprechend festgestellt. Die leichte Umwandelbarkeit der beiden Körper in *1,3-Diphenyl-pyrazol* ergibt sich aus der neuen Formel ohne weiteres. Ebenso läßt sie die Oxydation zum Anilid des Oxymethylen-acetophenons verstehen, denn ein Gegenstück dazu bildet z. B. der Übergang des *asymm.* Methyl-phenyl-hydrazins in Methyl-anilin, der sich unter verschiedenen Bedingungen vollzieht. Allerdings ist die Analogie im Verhalten der beiden Hydrazinderivate nicht vollkommen, denn wenn man das *asymm.* Methyl-phenylhydrazin in wäßrig-acetonischer Lösung mit Kaliumpermanganat behandelt, erhält man neben *Methylanilin* das *symm. Dimethyl-diphenyl-tetrazon*

$$\begin{matrix} C_6H_5 \\ CH_3 \end{matrix}\!\!>\!N.N:N.N\!<\!\!\begin{matrix} C_6H_5 \\ CH_3 \end{matrix}.$$

Endlich erklärt die neue Formel, warum bei der Kondensation von Phenylhydrazin mit Äthern oder Estern der Oxymethylenverbindung regelmäßig Alkohol oder Säure abgespaltet wird.

Worauf die Verschiedenheit der Körper (120°) und

Digitized by Google

(164°) beruht, bleibt noch dunkel. Ihre Formel läßt die Möglichkeit *räumlicher Isomerie* zu, aber ihr chemisches Verhalten gibt keinen Anhalt dafür. Denn man müßte dann annehmen, daß bei allen Reaktionen, auch unter den mildesten Bedingungen, die *trans*-Form zuvor in die *cis*-Form, aus der allein das Diphenyl-pyrazol entstehen kann, übergehe, und dies ist nicht wahrscheinlich, da die *trans*-Form die beständigere Modifikation sein sollte. Auch würde man bei derartigen Raumisomeren nach Analogien beträchtliche Unterschiede in den Schmelzpunkten und namentlich in der Löslichkeit erwarten, während in Wirklichkeit die Schmelzpunkte verhältnismäßig nahe beieinander liegen, und beide Verbindungen in den meisten Mitteln schwer löslich sind und sich in dieser Hinsicht kaum voneinander unterscheiden.

Da es bis jetzt nicht gelungen ist, ein Umwandlungsprodukt der beiden Körper in isomeren Formen zu erhalten, kann man die Erscheinung auch auf *Polymorphie* zurückführen, wobei bemerkt sei, daß die bei 120° schmelzende Verbindung in Blättchen, die andere in feinen Nädelchen krystallisiert. Eine nähere Untersuchung der Körper unter diesem Gesichtspunkt steht noch aus.

Das Hauptergebnis dieser Untersuchung besteht in dem Nachweis, daß *Phenylhydrazin* entgegen sonstigen Erfahrungen bei Kondensationen statt mit der Aminogruppe ausschließlich oder überwiegend *mit der substituierten Hälfte seines Moleküls reagieren kann.* Vermutlich wird daher in bestimmten Fällen das oben gegebene Schema A durch das neue Schema D zu ersetzen sein.

$$\text{D}\quad \begin{matrix} \text{R.CO.CH:CH.OR'} \\ \overset{+}{\text{N}}\text{H}_2\text{.NH.R} \end{matrix} = \begin{matrix} \text{R.CO.CH:CH} \\ \text{NH}_2\text{.}\dot{\text{N}}\text{.R} \end{matrix} + \text{R'.OH.}$$

Ob zunächst das Phenyl-hydrazin von der Äthylengruppe in struktureller Bindung aufgenommen wird, oder die Abspaltung des Restes OR' direkt erfolgt, läßt sich nicht entscheiden. Am wahrscheinlichsten dünkt uns die Vorstellung, daß sich die Komponenten anfangs lose aneinanderlagern, und darauf Wasser, Alkohol oder Säure austritt.

In welchem Umfang die neue Reaktionsweise des Phenylhydrazins gilt, muß durch besondere Versuche festgestellt

Digitized by Google

werden. Schon jetzt aber darf vermutet werden, daß in manchen Fällen, in denen man bisher einen Wettbewerb zwischen den Gruppen CO und CH.OH um das Hydrazin annahm, in Wirklichkeit das Phenyl-hydrazin nur mit der letzteren reagiert, jedoch in doppelter Weise. Beispielsweise neigen wir jetzt zu der Ansicht, daß der Weg vom Oxymethylen-acetophenon zu den isomeren Diphenyl-pyrazolen nicht über die Verbindungen:

$$C_6H_5.C(\ddot{N}.NH.C_6H_5).CH:CH.OH \quad \text{und} \quad C_6H_5.CO.CH_2.CH:N.NH.C_6H_5,$$

sondern über die isomeren Hydrazide:

$C_6H_5.CO.CH:CH.N(C_6H_5).NH_2$ und $C_6H_5.CO.CH:CH.NH.NH.C_6H_5$

führt. Danach würde die von Claisen vertretene Auffassung, nach der auch solche Stoffe, die man im allgemeinen als Ketonreagenzien betrachtet, bei der Umsetzung mit Keto-Enolen in erster Linie auf das Enol-hydroxyl einwirken, bei diesen Substanzen zu Recht bestehen.

Aus den hier mitgeteilten Tatsachen gewinnt man den Eindruck, daß Phenyl in Nachbarstellung zu Carbonyl die Reaktionsfähigkeit dieser Gruppe noch stärker hemmt, als man bisher gedacht hatte. Der Gedanke, eine Oxymethylengruppe durch Alkylierung oder Acylierung vor dem Angriff eines Hydrazins schützen und diesen auf das Carbonyl hinlenken zu können, hat sich in dieser Allgemeinheit als irrig erwiesen. Denn in Verbindungen wie $C_6H_5.CO.CH:CH.OC_2H_5$ ($O.CO_2C_2H_5$, $O.CO.C_6H_5$) ist der hindernde Einfluß des aromatischen Radikals so ausgeprägt, daß die substituierte Oxymethylengruppe doch den Ort des geringsten Widerstandes bildet, und die Reaktion daher an dieser Stelle einsetzt.

In manchen Fällen läßt sich, wie beispielsweise Claisen[1]) kürzlich zeigte, ein Enol durch *Salzbildung* indifferent gegen sonst wirksame Agenzien machen. Es wurde daher versucht, ob im Natriumsalz des Oxymethylen-acetophenons die Carbonylgruppe neben dem Phenyl zur Umsetzung mit Phenylhydrazin gebracht werden könne. Aber auch dieses Mittel versagte, denn man erhielt das *Phenylhydrazid* III,

[1]) B. 59, 149 (1926).

Digitized by Google

den *Azokörper* IV, *symm. Formyl-phenylhydrazin* und *Acetophenon*. Vermutlich reagiert zunächst das Hydrazin mit dem durch Hydrolyse entstandenen freien Oxymethylenketon, worauf dann das gebildete Hydrazid teilweise zum Azokörper oxydiert wird, während ein anderer Teil durch das Alkali in Acetophenon und Formyl-phenylhydrazin gespaltet wird.

Bei dem ersten Versuch dieser Art entstand in äußerst geringer Menge ein alkalilöslicher Körper vom Schmelzp. 147°; da er jedoch später nicht wiedererhalten wurde, mußte auf die Aufklärung seiner Natur verzichtet werden.

Auffallend erscheint, daß Phenylhydrazin bei der Umsetzung mit *freiem* Oxymethylen-acetophenon hauptsächlich seine Aminogruppe betätigt, auf die *Äther* und *Ester* des Oxymethylen-ketons dagegen mit seiner Phenyliminogruppe einwirkt, obwohl die Raumerfüllung der Gruppen dies erschweren sollte. Zum Teil kann der Unterschied darauf beruhen, daß die Reaktion des freien Enols mit der Bildung eines Salzes beginnt, was bei seinen Äthern und Estern ausgeschlossen ist; aber daraus folgt noch nicht, daß diese Substanzen in so ungewöhnlicher Weise mit Phenylhydrazin reagieren müssen, vielmehr fehlt es vorläufig an einer Erklärung hierfür.

Praktisch ergibt sich aus der Gesamtheit unserer Versuche erstens, daß man noch weniger, als dies bereits früher der Fall war, voraussagen kann, in welchem Sinne die Reaktion zwischen Phenylhydrazin und einer bestimmten Oxymethylenverbindung vor sich gehen wird; zweitens aber, daß man auch umgekehrt aus der Konstitution eines als Endprodukt erhaltenen Pyrazols nicht ohne weiteres einen Schluß auf den Verlauf der Umsetzung ziehen darf.

Immerhin ist es möglich, unter Umständen die Reaktion in eine bestimmte Bahn zu lenken, indem man die eine oder die andere der basischen Gruppen des Phenylhydrazins zur Kondensation unfähig macht. Will man z. B. aus Oxymethylen-acetophenon und Phenylhydrazin ausschließlich *1,3-Diphenyl-pyrazol* erhalten, so muß man die Aminogruppe ausschalten. Man könnte dies durch vorhergehende Kon-

Digitized by Google

densation mit einem Aldehyd erreichen, doch empfiehlt es sich nicht, dieses Mittel anzuwenden, da die Gefahr besteht, daß die vor dem Ringschluß zum Pyrazol notwendige Wiederabspaltung des Aldehydrestes schwerer erfolgt als die Ablösung der gesamten stickstoffhaltigen Hälfte des Moleküls, wie oben für einen bestimmten Fall dargelegt wurde.

Dagegen kommt man zum Ziel, wenn man mit dem *symm. Formyl-phenyl-hydrazin* arbeitet. Als die Substanz mit Oxymethylen-acetophenon kondensiert wurde, entstand in guter Ausbeute die Verbindung X,

X $C_6H_5.CO.CH:CH.N(C_6H_5).NH.CHO$,

die sich durch Erwärmen mit Salzsäure glatt in *1,3-Diphenyl-pyrazol* überführen ließ. Über ähnliche Versuche mit anderen Acyl-phenylhydrazinen soll später berichtet werden.

Hier sei zunächst noch einiges über die Reaktion zwischen *Oxymethylen-acetophenon* und *p-Nitrophenyl-hydrazin* mitgeteilt.

Aus dem Natriumsalz dieses Enols und dem salzsauren Salz des Hydrazins wurde ein Körper vom Schmelzp. 156° bis 157° erhalten, der das *Hydrazon* XIa oder das *Hydrazid* XIb sein kann.

XIa $C_6H_5.CO.CH_2.CH:N.NH.C_6H_4.NO_2$,

XIb $C_6H_5.CO.CH:CH.NH.NH.C_6H_4.NO_2$.

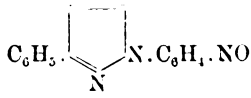
Wenn auch zwischen diesen beiden Formeln nicht mit Sicherheit entschieden werden kann, darf doch die zweite mit ziemlicher Wahrscheinlichkeit als die richtige angesehen werden, denn abgesehen von den Analogiegründen, die dafür sprechen, wird die Substanz in alkoholisch-alkalischer Lösung anscheinend in gleicher Weise oxydiert, wie die nicht-nitrierte Stammsubstanz.

Die Tatsache, auf die es in diesem Zusammenhang allein ankommt, daß nämlich auch das Nitrophenyl-hydrazin an der Oxymethylengruppe angreift, ergibt sich daraus, daß das Hydrazid durch siedenden Eisessig in ein *Nitro-diphenyl-pyrazol* (Schmelzp. 117—118°) umgewandelt wurde,

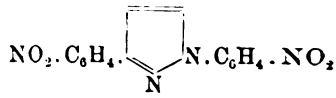
Digitized by Google

das durch Entfernung der Nitrogruppe in das *1,5-Diphenyl-pyrazol* übergeführt werden konnte, also der Formel XII entspricht.

XII



XIII



XIV

Dasselbe Nitro-diphenyl-pyrazol entstand direkt, als man den *Benzoesäure-ester* des *Oxymethylen-derivates* und *p-Nitrophenyl-hydrazin* zusammen in *Eisessig* bei Zimmertemperatur stehen ließ.

Ein Gegenversuch, bei dem man den Ester mit *Phenyl-hydrazin* in Eisessig zusammenbrachte, lieferte im wesentlichen *1,3-Diphenyl-pyrazol*; vermutlich war daneben etwas *1,5-Diphenyl-pyrazol* entstanden, doch konnte es nicht in Substanz gefaßt werden.

Man ließ darauf das *Benzoat* der *Oxymethylenverbindung* und *freies p-Nitrophenyl-hydrazin* in Propylalkohol aufeinander einwirken.

Arbeitete man bei Zimmertemperatur mit äquimolekularen Mengen, so erhielt man als Hauptprodukt das *Nitro-diphenyl-pyrazol* vom Schmelzp. 117—118°; daneben in sehr geringer Menge einen Körper vom Schmelzp. 208—209°, der vermutlich ein *Bis-derivat* darstellte, aber mit der gleich zu erwähnenden Verbindung nicht identisch zu sein schien. Näher untersucht wurde der Körper nicht.

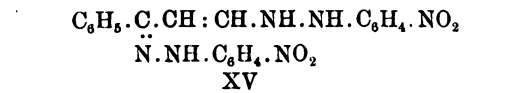
In siedendem Propylalkohol entstand aus dem Benzoesäure-ester und der 2-fach molekularen Menge p-Nitrophenyl-hydrazin, ein ziegelroter Körper, dessen wahrer Schmelzpunkt bei etwa 170—172° liegt, jedoch schmilzt er bei der gewöhnlichen Art der Schmelzpunktsbestimmung wesentlich tiefer, da er sich beim Anwärmen zu zersetzen beginnt. Beim Umkrystallisieren aus *Methyl-äthyl-keton* erhält man die Substanz mit ihren ursprünglichen Eigenschaften zurück, aus *Aceton* scheidet sie sich dagegen in gelben Nadeln ab, die 1 Mol. Krystallaceton enthalten. Beim Eintauchen in heiße Bäder findet man den Schmelzpunkt solcher Präparate zwischen 195° und 200°; beim langsamen Anheizen verhalten sich diese Produkte wie die

Digitized by Google

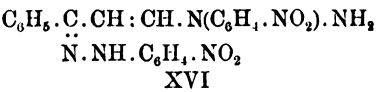
rote Modifikation, da sie schon bei Wasserbadtemperatur ihr Aceton abgeben.

Die Verbindung enthält zweimal den Rest des p-Nitrophenyl-hydrazins. Bei längerem Erwärmen auf dem Wasserbad, rascher bei höherer Temperatur, spaltet sie 1 Mol. p-Nitrophenyl-hydrazin ab und geht dabei in einen Körper vom Schmelzp. 169—169,5° über. Dieselbe Substanz entsteht, wenn man die rote Verbindung mit konz. Salzsäure verreibt. Der neue, gelblich gefärbte Körper erwies sich bei der Analyse als ein *Nitro-diphenyl-pyrazol.* Da er verschieden von dem oben beschriebenen war, konnte in ihm nur das *1-[p-Nitrophenyl]-3-phenyl-pyrazol* (XIII) vorliegen. Bestätigt wurde dieser Schluß dadurch, daß die Substanz bei der Nitrierung ein *Dinitro-diphenyl-pyrazol* lieferte, das auch aus dem 1,3-Diphenyl-pyrazol gewonnen werden konnte. Die Substanz schmilzt nicht ganz scharf bei etwa 226° bis 227°; ihre Struktur wird durch die Formel XIV ausgedrückt; vermutlich befindet sich auch die zweite Nitrogruppe in *para*-Stellung.

Aus dem chemischen Verhalten des Bis-derivates ergibt sich für diese Verbindung die Formel XV, die außerdem noch dadurch gestützt wird, daß die Substanz aus dem Hydrazid vom Schmelzp. 156—157° und p-Nitrophenyl-hydrazin aufgebaut werden kann. Dadurch wird die sonst noch allenfalls in Betracht kommende, freilich schon an sich unwahrscheinliche, Formel XVI ausgeschlossen.



XV



XVI

Bemerkt sei noch, daß bei allen Versuchen besonders geprüft wurde, ob etwa ein Kondensationsprodukt mit einer freien Aminogruppe wenigstens als Nebenprodukt gebildet worden sei, jedoch keine Anzeichen dafür aufgefunden wurden.

Es ergibt sich somit, daß erstens p-Nitrophenyl-hydrazin im Gegensatz zum einfachen Phenylhydrazin bei den besprochenen Umsetzungen stets in „normaler" Weise, d. h. mit seiner Aminogruppe reagiert, und daß es zweitens auch

Digitized by Google

die durch das Phenyl geschützte Carbonylgruppe anzugreifen vermag. Die zweite Tatsache ist nicht befremdend, da p-Nitrophenyl-hydrazin bekanntlich ein besonders kräftig wirkendes Ketonreagens ist, die erste läßt sich dagegen vorläufig nicht erklären und beweist abermals, welche große Mannigfaltigkeit in den Umsetzungen der verschiedenen Hydrazine mit Oxymethylen-ketonen möglich ist.

Nachdem die ungewöhnliche Wirkungsweise des Phenylhydrazins erkannt worden war, lag die Vermutung nahe, daß auch andere Hydrazine, insbesondere *Alkylhydrazine*, sich in der gleichen Weise umzusetzen vermögen. Es war daher angezeigt, die Reaktion zwischen Oxymethylen-acetophenon und dessen Benzoesäureester mit *Methyl-hydrazin* unter diesem neuen Gesichtspunkt nochmals zu studieren.

Für das in vortrefflicher Ausbeute aus der *freien* Oxymethylenverbindung und dem Hydrazin entstehende *Diderivat* vom Schmelzp. 138° wurde seinerzeit[1]) die Formel XVII aufgestellt. Neben ihr kam nunmehr das Symbol XVIII ernstlich in Betracht.

$C_6H_5.CO.CH:CH.N.CH:CH.CO.C_6H_5$ $\quad$ $C_6H_5.CO.CH:CH.NH$
$\quad\quad\quad

benzol; das andere, eine Base, konnte dagegen nicht mit Sicherheit identifiziert werden, da ihr in geringer Menge erhaltenes Pikrat nicht auf konstanten Schmelzpunkt gebracht werden konnte.

Man schlug daher den umgekehrten Weg ein und suchte den fraglichen Körper aus Oxymethylen-acetophenon und *symm.* Dimethyl-hydrazin aufzubauen. Dies glückte ohne Schwierigkeit, und damit war die Verbindung als ein Abkömmling der Verbindung XVIII festgestellt. Die alte Formel des Diderivates (138°) ist daher durch die neue zu ersetzen.

Bei der Umsetzung mit dem Oxymethylen-keton reagiert also das Methylhydrazin mit seinen beiden Hälften, und daraus erklärt sich die Entstehung der neben dem Diderivat auftretenden Produkte ohne weiteres. Ob das Methylhydrazin auch am Carbonyl neben der Phenylgruppe angreift, läßt sich nicht entscheiden; nötig ist diese Annahme nicht. Auch bei der Einwirkung des Methylhydrazins auf den *Benzoesäureester* des Oxymethylen-ketons wird es vermutlich nur mit der substituierten Oxymethylengruppe, und zwar wiederum in zweifacher Weise, reagieren. Die Bildung von 1,5-Methyl-phenyl-pyrazol neben dem 1,3-Derivat ist jetzt vollkommen verständlich, ohne daß man an Atomwanderungen zu denken braucht.

Ein weiterer Beweis für die besprochene Wirkungsart des Methylhydrazins liegt in der Tatsache, daß ein Körper von der Formel XIX entsteht, wenn man auf das *Benzoat* des Oxymethylen-acetophenons gleichzeitig *Methylhydrazin* und *p-Nitro-benzaldehyd* einwirken läßt.

XIX $C_6H_5.CO.CH:CH.N(CH_3).N:CH.C_6H_4.NO_2$.

Die Frage, ob das Hydrazin hierbei zuerst mit der Oxymethylenverbindung oder mit dem Aldehyd reagiert, bleibt offen, doch ist sie in diesem Zusammenhang unwesentlich.

Beschreibung der Versuche.

Das *Oxymethylen-acetophenon* und sein *Benzoesäureester* wurden genau nach den früheren Vorschriften dargestellt und in den angegebenen Ausbeuten gewonnen.

Digitized by Google

Oxydation des Benzoats. 10 g Benzoat löste man in 50 ccm Aceton und gab dazu unter Kühlung allmählich eine Lösung von 8,2 g Kaliumpermanganat in wäßrigem Aceton. Man dampfte das Filtrat vom Braunstein ein, nahm mit wenig Wasser auf, säuerte an, filtrierte die ausgeschiedene *Benzoesäure* ab und schüttelte aus dem Filtrat die *Phenyl-glyoxylsäure* mit Äther aus. Einen Teil des Auszuges ließ man im Vakuum verdunsten und identifizierte die in strahligen Krystallaggregaten zurückgebliebene Säure durch die Mischprobe. Aus einem anderen Teil stellte man das *Phenylhydrazon* dar, das roh bei 155°, nach dem Umkrystallisieren aus verdünntem Alkohol bei 161—162° schmolz. Den gleichen Schmelz- und Zersetzungspunkt zeigte ein Vergleichspräparat. Elbers[1]) und Glücksmann[2]) geben 153° bzw. 153—154° an.

Phenylhydrazid des Oxymethylen-acetophenons (III).
(2-[β-Benzoyl-vinyl]-1-phenyl-hydrazin.)

Das nach der früheren Vorschrift dargestellte Rohprodukt, das in guter Ausbeute — 8—9 g aus 12 g Natriumsalz und 5,4 g Phenylhydrazin — gewonnen wurde, schmolz bei 110—112°. Nach mehrfachem Waschen mit Äther wurde die Substanz erst aus Benzol und dann aus Alkohol umkrystallisiert. Der Schmelzpunkt stieg dabei auf 129,5° bis 130,5° und blieb bei weiterem Umkrystallisieren konstant. Beim Stehen an der Luft sank er um einige Grade, also etwa auf die früher beobachtete Höhe von 126°.

Die analytische Untersuchung des Körpers wurde durch eine Elementaranalyse ergänzt.

0,1295 g Subst.: 0,3578 g CO_2, 0,0719 g H_2O.

$C_{15}H_{14}ON_2$	Ber. C 75,6	H 5,9
	Gef. „ 75,4	„ 6,2.

Beim Erhitzen im Vakuum ging unter 14 mm Druck bei 185—187° ein Öl über, das beim Kratzen zu reinem *1,5-Diphenyl-pyrazol* vom Schmelzp. 55—56° erstarrte.

Die bei der Kondensation abgefallene Mutterlauge

[1]) A. 227, 342 (1885). [2]) M. 11, 251 (1890).

Digitized by Google

dampfte man ein und destillierte den Rückstand — etwa 4 g — gleichfalls unter vermindertem Druck. Das Destillat schmolz nach dem Erstarren unscharf zwischen 38° und 45° und ließ sich durch Methylalkohol in *1,3-* und *1,5-Diphenyl-pyrazol* zerlegen.

Im ganzen bestand bei diesem Versuch das Gemisch der erhaltenen Diphenyl-pyrazole zu mindestens 75 Proc. aus 1,5-Derivat.

Ein Versuch, das Hydrazid zu benzoylieren, lieferte nur das gleiche Pyrazol.

Oxydation. a) *Jod* war ohne Einwirkung auf das Hydrazid.

b) *Eisenchlorid* oxydierte, wie die Bildung von Eisenchlorür bewies, jedoch konnte schließlich nur *1,5-Diphenyl-pyrazol* isoliert werden. Vermutlich hatte die in geringer Menge in der Lösung vorhandene Säure die Umwandlung des Hydrazids in das Pyrazol begünstigt.

c) Als man eine Lösung des Hydrazids *in alkoholischer Natronlauge mit Luft schüttelte*, färbte sich die anfangs rein gelbe Flüssigkeit rasch dunkelrot. Schüttelte man in einer Stickstoffatmosphäre, so blieb die Lösung gelb, wurde aber sofort rot, wenn man den Stickstoff durch Luft verdrängte. Nach vollendeter Oxydation versetzte man mit Wasser, schüttelte mit Äther durch und verdampfte den Auszug. Es blieb ein hellrotes Öl zurück, das nach einiger Zeit erstarrte. Zur Reinigung löste man die Substanz in Benzol auf und spritzte sie mit Petroläther wieder aus. So erhielt man ein schmutzig-rotes Pulver, das unscharf zwischen 50° und 60° schmolz und in den meisten organischen Mitteln leicht löslich war. Aussehen und Analyse wiesen darauf hin, daß in dem Produkt das *β-[Benzoyl-vinyl]-azo-benzol* (IV) vorlag.

0,0908 g Subst.: 9,4 ccm N (17°, 748 mm).

$C_{15}H_{12}ON_2$ Ber. N 11,9 Gef. N 11,8.

Natriumsalz des Oxymethylen-acetophenons und Phenylhydrazin.

Eine Lösung von 6 g rohem Natriumsalz und 2,7 g Phenylhydrazin in verdünntem Alkohol blieb 2—3 Tage bei Zimmertemperatur stehen, wobei sich etwa der 5. Teil des Salzes wieder ausschied. Man dunstete aus dem Filtrat

Digitized by Google

den Alkohol ab und schüttelt den Rückstand mit Wasser und Äther durch. Es blieb eine rotbraun gefärbte, krystallinische Substanz zurück, die man in Natronlauge löste und mit Salzsäure wieder ausfällte. Aus Methylalkohol krystallisierte der Körper in weißen, glänzenden Blättchen, die bei 141,5—142,5° schmolzen.

0,1040 g Subst.: 18,4 ccm N (12°, 747 mm).

$C_7H_8ON_2$ Ber. N 20,6 Gef. N 20,5.

Ein Vergleichspräparat von *symm. Formyl-phenylhydrazin* zeigte für sich und in Mischung den gleichen Schmelzpunkt. Die Literaturangaben schwanken zwischen 140° und 146°.

Aus dem Filtrat von den erwähnten rotbraunen Krystallen fiel beim Neutralisieren mit Salzsäure ein rotes Öl; aus ihm konnte ein Körper vom Schmelzp. 146—147° isoliert werden, der aus Benzol in feinen, schwach gelbgefärbten Nadeln krystallisierte und in Alkalien löslich war.

Bei einem zweiten, in ähnlicher Weise angestellten Versuch schied sich im Laufe von $2^1/_2$ Tag aus dem Reaktionsgemisch eine dunkelrote Schmiere aus. Man goß die wäßrige Lösung ab und verrieb den Rückstand mit Äther. Es hinterblieben schwach gefärbte Krystalle, die sich durch Schmelz- und Mischschmelzpunkt als nicht ganz reines *Hydrazid* III erwiesen. In den Äther war eine rote Substanz gegangen, die ohne Zweifel der zugehörige *Azokörper* IV war.

Aus der wäßrigen Lösung erhielt man beim Ansäuern ein Öl, das zum größten Teil aus *Acetophenon* bestand. Der Körper vom Schmelzp. 147° ließ sich bei diesem Versuch nicht nachweisen.

Anilid des Oxymethylen-acetophenons und Phenylhydrazin.

2,2 g Anilid und 1,1 g Phenylhydrazin wurden in Alkohol 2 Stunden gekocht. Man dampfte darauf die Flüssigkeit, die freies Anilin enthielt, ein, nahm das zurückbleibende Öl in Äther auf, schüttelte mit Salzsäure durch und verjagte den Äther. Der Rückstand erstarrte bald, schmolz ohne weitere Reinigung bei 52—53° und hielt die Mischprobe mit reinem *1,5-Diphenyl-pyrazol* vom Schmelzp. 55—56° aus.

Die beiden isomeren Phenylhydrazide des Oxymethylen-acetophenons (VII).

(1-[β-Benzoyl-vinyl]-1-phenyl-hydrazine).

Die nach den früheren Angaben gewonnenen Rohprodukte fingen gegen 100° an zu schrumpfen und waren bei etwa 130° klar ge-

Digitized by Google

schmolzen. Verrieb man sie mit verdünnter Natronlauge und wusch dann mit Wasser, Alkohol und Äther nach, so zeigte der Rückstand den angegebenen Schmelzp. 120°, der sich bei weiterem Waschen nicht änderte. Auf dem Wasserbad schmolz die Verbindung allmählich zusammen; wusch man die erstarrte Schmelze mit Methylalkohol und krystallisierte aus dem gleichen Mittel um, so erhielt man das bei 84—85° schmelzende *1,3-Diphenyl-pyrazol.* Derselbe Körper entstand, wenn man das Hydrazid in Alkohol aufnahm und die Lösung freiwillig eindunsten ließ. Dagegen blieb die Substanz unverändert, als man sie 1 Tag in benzolischer Aufschlämmung stehen ließ oder $^1/_4$ Stunde mit alkoholischer Lauge schüttelte.

Daß der Körper vom Schmelzp. 120° sich in heißem Aceton in eine höher schmelzende Form verwandelt, wurde schon früher berichtet. Ebenso wirken Essigester und Benzol. Als man beispielsweise 0,5 g Substanz in Benzol 10—15 Minuten auf dem Wasserbad erwärmte, schieden sich beim Erkalten 0,4 g der Verbindung vom Schmelzp. 164° aus; die Mutterlauge hinterließ beim Verdampfen *1,3-Diphenyl-pyrazol.*

Um an der Zusammensetzung des Körpers (164°) keinen Zweifel zu lassen, wurden die Stickstoffbestimmungen durch eine Elementaranalyse ergänzt.

0,1182 g Subst.: 0,3266 g CO_2, 0,0632 g H_2O.

$C_{15}H_{14}ON_2$	Ber.	C 75,6	H 5,9
	Gef.	„ 75,4	„ 6,0.

Beide Formen des Hydrazids sind alkaliunlöslich, geben weder eine Pyrazolin-, noch eine Enolreaktion; auch färben sie fuchsinschweflige Säure nicht. In konz. Schwefelsäure lösen sie sich mit tiefgelber Farbe. Als man in eine absolut ätherische Aufschlämmung der Substanz (120°) Chlorwasserstoff einleitete, fiel ein orangegelber Niederschlag aus, der an der Luft sofort schmierig wurde.

Aus dem Körper (164°) und *Chlorameisensäureester* in Pyridin war früher eine Verbindung vom Schmelzp. 156° erhalten worden. Mehrfache Wiederholungsversuche führten dagegen regelmäßig zu öligen Produkten. Bei der Einwirkung von *Benzoylchlorid* auf die Lösung des Hydrazids in Pyridin entstand *1,3-Diphenyl-pyrazol.* Dieser Körper bildete auch das einzige Reaktionsprodukt, als man die beiden Isomeren in einer ätherischen Lösung von *Diazomethan* so lange stehen ließ — 2 Tage —, bis sich alles aufgelöst hatte.

N-[p-Nitrobenzoyl]-derivat (IX). Eine Lösung äquimolekularer Mengen des Körpers (120°) und p-Nitrobenzoylchlorids in Pyridin ließ man 2 Stunden bei Zimmertemperatur stehen und arbeitete dann in der üblichen Weise

Digitized by Google

auf, wobei man p-Nitrobenzoesäure durch Waschen mit Soda entfernte. Aus dem Reaktionsgemisch gewann man in geringer Menge einen Körper, der nach dem Waschen mit Alkohol und Äther bei etwa 190—192° schmolz. Ein Gegenversuch mit der Verbindung (164°) lieferte ein bei 202—203° schmelzendes Produkt, das jedoch im übrigen dem ersten glich. Der Mischschmelzpunkt lag bei 194—196°: man durfte also die Substanzen als identisch ansehen.

0,0585 g Subst.: 5,4 ccm N (12°, 751 mm).

$C_{22}H_{17}O_4N_3$ Ber. N 10,9 Gef. N 10,8.

Um ein Vergleichspräparat zu gewinnen, brachte man Oxymethylenacetophenon aus 6 g Natriumsalz und 6,4 g *symm.* p-Nitrobenzoyl-phenylhydrazin in alkohol-ätherischer Lösung bzw. Aufschlämmung zusammen und erwärmte das Gemisch 2—3 Stunden auf dem Wasserbad, bis die anfangs rote Substanz eigelb geworden war. Das krystalline Pulver schmolz ohne weitere Reinigung bei 198—199° und gab mit den anderen Präparaten keine Schmelzpunktserniedrigung.

0,0970 g Subst.: 9,45 ccm N (15°, 747 mm).

$C_{22}H_{17}O_4N_3$ Ber. N 10,9 Gef. N 11,2.

Aus siedendem Eisessig kommt der Körper in feinen, gelben Prismen heraus. Der höchste beobachtete Schmelzpunkt lag bei 205°.

Bevor die Konstitution der isomeren Hydrazide erkannt war, bestand die Möglichkeit, daß der eben beschriebene Körper ein N-Nitrobenzoylderivat eines Phenylhydrazons von der Formel I war. Um auch diese Verbindung aufzubauen, mußte man zunächst das *as.* p-Nitrobenzoyl-phenylhydrazin herstellen, wozu man einen anderen Weg als sein Entdecker Lockemann[1]) einschlug. Durch 1 tägiges Erhitzen einer ätherischen Lösung äquimolekularer Mengen von *symm.* Acetylphenylhydrazin und p-Nitrobenzoylchlorid in der Wasserbadkanone gewann man das *2-Acetyl-1-[p-nitrobenzoyl]-1-phenylhydrazin*, das sich in reichlicher Menge im Rohr abgeschieden hatte und nach dem Umkrystallisieren aus verdünntem Alkohol bei 186,5—187° schmolz. Lockemann fand 184—185°.

0,0742 g Subst.: 9,2 ccm N (12°, 736 mm).

$C_{15}H_{13}O_4N_3$ Ber. N 14,1 Gef. N 14,2.

[1]) B. 43, 4227 (1910).

Digitized by Google

Man kochte darauf die Verbindung 1 Stunde unter Rückfluß mit 12—15-proc. Schwefelsäure, ließ erkalten und krystallisierte den Niederschlag aus Alkohol um. Der Körper, der feine Nadeln vom Schmelzpunkt 195° bildete, erwies sich bei der qualitativen und quantitativen Prüfung als das *schwefelsaure Salz* des *as.* p-Nitrobenzoyl-phenylhydrazins.

0,0837 g Subst.: 10,1 ccm N (13°, 746 mm).

$(C_{13}H_{11}O_3N_3)_2.H_2SO_4$ Ber. N 13,8 Gef. N 13,9.

Die *freie Base* wurde aus Alkohol umkrystallisiert und schmolz bei 138,5—139,5°. Lockemann fand den Schmelzpunkt bei 141° bis 142°.

0,0590 g Subst.: 8,2 ccm N (11°, 751 mm).

$C_{13}H_{11}O_3N_3$ Ber. N 16,4 Gef. N 16,3.

Die Kondensation dieser Substanz mit dem Benzoat der Oxymethylenverbindung ergab einen Körper, der bestimmt verschieden von dem oben beschriebenen p-Nitrobenzoylderivat war und daher nicht weiter untersucht wurde.

Oxydation der Hydrazide (120°) und (164°). Zu einer Aufschlämmung von 2,6 g Körper (120°) in Aceton gab man unter Kühlung allmählich eine wäßrig-acetonische Lösung von 3,2 g Kaliumpermanganat. Man erwärmte darauf, filtrierte vom Braunstein ab, blies den größten Teil des Acetons ab und schüttelte dann die Flüssigkeit samt dem ausgeschiedenen Niederschlag mit Äther durch. Der nach dem Verdunsten des Äthers hinterbliebene Körper krystallisierte aus Alkohol in feinen, gelblichen Nadeln und schmolz bei 137—137,5°.

Ein Versuch mit dem Isomeren (164°) verlief genau so.

Die Analyse ergab, daß das *Anilid* des Oxymethylenacetophenons (VI) vorlag.

0,0841 g Subst.: 4,6 ccm N (15°, 741 mm).

$C_{15}H_{13}ON$ Ber. N 6,3 Gef. N 6,2.

Ein zum Vergleich aus den Komponenten dargestelltes Präparat zeigte den von Claisen und L. Fischer[1]) angegebenen Schmelzp. 140—141°, stimmte aber im übrigen

[1]) B. 20, 2192 (1887).

Digitized by Google

mit den anderen Präparaten überein und gab mit ihnen keine Schmelzpunktserniedrigung.

Als man *as.* Methyl-phenylhydrazin in der gleichen Weise mit Kaliumpermanganat behandelte, schied sich aus der erkaltenden Lösung eine Substanz ab, die aus Alkohol in perlmutterglänzenden Blättchen krystallisierte und bei 139—140° schmolz. Ein nach der Vorschrift von E. Fischer[1]) dargestelltes Präparate von *symm. Dimethyl-diphenyl-tetrazon* zeigte für sich und in Mischung denselben Schmelzpunkt. Fischer gibt 133°, Tafel[2]) 137° an.

Aus der Mutterlauge des Tetrazons konnte mit Wasserdampf *Methylanilin* übergetrieben werden, das an seinem *p-Toluol-sulfuryl-derivat* vom Schmelzp. 93—94° — Ott[3]): 94—95° — erkannt wurde.

Kondensation der isomeren Hydrazide mit p-Nitrobenzaldehyd.

Zu einer alkoholischen Aufschlämmung des Körpers (120°) gab man die äquimolekulare Menge p-Nitrobenzaldehyd in Alkohol. Nach 1 tägigem Stehen war eine klare, orangerote Lösung entstanden, aus der sich eine geringe Menge gelber Nädelchen ausgeschieden hatte. Nach dem Umkrystallisieren aus Methylalkohol lag ihr Schmelzpunkt bei 173—174°. Die Lösung enthielt 1,3-Diphenyl-pyrazol und unverbrauchten Aldehyd.

Als man den Versuch unter Zusatz einiger Tropfen verdünnter Natronlauge wiederholte, gewann man das bei 173—174° schmelzende Produkt in fast quantitativer Ausbeute.

Ein Versuch mit dem Isomeren (164°) — gleichfalls in Anwesenheit von wenig Lauge — verlief ebenso.

Nach den Analysen ist die gelbe Substanz das *p-Nitrobenzalderivat* des *1-[β-Benzoyl-vinyl]-1-phenyl-hydrazins* (VIII).

0,0908 g Subst.: 0,2374 g CO_2, 0,0400 g H_2O. — 0,0862 g Subst.: 8,85 ccm N (21°, 747 mm).

$C_{22}H_{17}O_3N_3$	Ber. C 71,1	H 4,6	N 11,3
	Gef. „ 71,3	„ 4,9	„ 11,4

Zur Darstellung eines Vergleichspräparates erwärmte

---

[1]) A. **190**, 167 (1877). [2]) B. **18**, 1744 (1885).
[3]) J. pr. [2] **47**, 371.

Digitized by Google

man eine ätherisch-alkoholische Lösung von freiem Oxymethylen-acetophenon (aus 3 g Natriumsalz) und p-Nitrobenzyliden-phenylhydrazin (3 g) 1 Tag auf dem Wasserbad. Nach dem Abblasen der Lösungsmittel hinterblieb eine feste Substanz, die nach dem Umkrystallisieren aus Alkohol den richtigen Schmelzpunkt zeigte und die Mischprobe aushielt.

Um den Körper zu spalten, löste man ihn in Alkohol und gab langsam konz. Salzsäure zu, wobei sich die Lösung erwärmte und rot färbte. Darauf erwärmte man vorsichtig weiter, bis eine Probe beim Ausspritzen mit Wasser einen leuchtend roten Niederschlag ausschied. Man fällte darauf das Ganze mit Wasser und krystallisierte einmal aus Alkohol um. Die Substanz schmolz bei 153—157° und gab mit reinem *p-Nitrobenzyliden-phenylhydrazin* vom Schmelzpunkt 157—158° keine Schmelzpunktserniedrigung.

α-Phenyl-β-formyl-hydrazid des Oxymethylen-acetophenons (X).

Zu einer ätherischen Lösung von Oxymethylen-keton aus 6 g Natriumsalz gab man 3,4 g *symm.* Formyl-phenylhydrazin in wenig Alkohol, kochte das Gemisch etwa 2 Stunden auf dem Wasserbad und verjagte darauf die Lösungsmittel. Das zurückgebliebene Produkt, das 4,5 g wog und roh bei 130—132° schmolz, wurde einmal aus wenig Methylalkohol umkrystallisiert. Feine, glänzende, gelbe Prismen vom Schmelzp. 148—149°. Leicht löslich in Aceton, Eisessig und Benzol, etwas schwerer in Alkohol und Äther. Löst sich in 2 n-NaOH mit gelber Farbe und kommt beim Ansäuern unverändert wieder heraus.

0,1703 g Subst.: 16,3 ccm N (20°, 729 mm). — 0,0910 g Subst.: 0,2407 g CO_2, 0,0450 g H_2O.

$C_{16}H_{14}O_2N_2$	Ber. C 72,1	H 5,3	N 10,5
	Gef. „ 72,1	„ 5,5	„ 10,4.

Eine Probe kochte man $^1/_4$ Stunde mit 2 n-Salzsäure, nahm das Reaktionsprodukt in Äther auf und dampfte die Lösung ein. Der Rückstand schmolz roh bei 75—78°, nach dem Waschen mit wenig Methylalkohol bei 83—84°

Digitized by Google

und gab mit *1,3-Diphenyl-pyrazol* keine Schmelzpunktserniedrigung.

p-Nitrophenyl-hydrazid des Oxymethylen-acetophenons (Xb).

Äquimolekulare Mengen von Acetophenon-oxymethylennatrium und salzsaurem p-Nitrophenylhydrazin wurden in wäßrig-alkoholischer Lösung bei Zimmertemperatur zusammengegeben. Es fiel sofort ein rötlich-gelber Niederschlag aus, den man aus Alkohol umkrystallisierte. Orangegelbes, mikrokrystallinisches Pulver vom Schmelzp. 156° bis 157°. Leicht löslich in Aceton, ziemlich schwer in Alkohol, Äther, Eisessig und Benzol. Die Lösung in alkoholischer Natronlauge sieht violett aus.

0,0644 g Subst.: 8,5 ccm N (18°, 748 mm).

$C_{15}H_{13}O_3N_3$ Ber. N 14,8 Gef. N 14,9.

1-[p-Nitrophenyl]-5-phenyl-pyrazol (XI).

Den eben beschriebenen Körper kochte man etwa $^1/_4$ Stunde mit Eisessig, bis eine Probe mit alkoholischem Alkali keine Färbung mehr gab. Man verdünnte darauf mit Wasser, schüttelte mit Äther durch, verdampfte den Äther und krystallisierte den Rückstand aus Alkohol um. Schöne, farblose Prismen vom Schmelzp. 117—118°. Siedepunkt$_{14}$ 240—242°. Leicht löslich in Chloroform und Benzol, etwas schwerer in Alkohol, Äther und Eisessig. Wird von konz. Salzsäure aufgenommen und fällt beim Verdünnen wieder aus.

0,1621 g Subst.: 22,7 ccm N (15°, 740 mm).

$C_{15}H_{11}O_2N_3$ Ber. N 15,9 Gef. N 15,9.

Als man 2,5 g Benzoat vom Oxymethylenderivat und 1,5 g p-Nitrophenylhydrazin 1 Tag lang in Eisessig stehen ließ und dann das Reaktionsprodukt in der gleichen Weise aufarbeitete, erhielt man dieselbe Verbindung.

Ein entsprechender Versuch wurde mit 2,52 g Benzoat und 1,08 g *Phenylhydrazin* durchgeführt. Das Reaktionsprodukt bestand aus

Digitized by Google

einem Öl, das bald zu einer schmierigen Masse erstarrte. Daneben waren äußerst geringe Mengen einer roh bei 164—166° schmelzenden Substanz entstanden, auf deren nähere Untersuchung verzichtet werden mußte. Die Schmiere hinterließ beim Verreiben mit wenig Methylalkohol fast reines *1,3-Diphenyl-pyrazol* (Schmelzp. 81—83°); ob sich in der geringen Mutterlauge auch etwas 1,5-Diphenyl-pyrazol befand, konnte nicht festgestellt werden.

1-[p-Amino-phenyl]-5-phenyl-pyrazol.

Das Nitroderivat ließ sich ohne Schwierigkeit mit Zinnchlorür und Salzsäure zur Aminoverbindung reduzieren. Nach Zusatz von überschüssigem Alkali schüttelte man das Amin mit Äther aus. Die Ausbeute war sehr gut. Feine, weiße Nädelchen, die bei 148,5—149,5° schmelzen. Leicht löslich in den meisten organischen Mitteln, desgleichen in verdünnter Salzsäure.

0,0602 g Subst.: 9,6 ccm N (21°, 747 mm).

$C_{15}H_{13}N_3$ Ber. N 17,9 Gef. N 17,8.

Um die Aminogruppe aus dem Molekül der Base zu entfernen, behandelte man ihre Diazoverbindung mit Zinnchlorür und Natronlauge, trieb das Reaktionsprodukt mit Wasserdampf über und entzog es dem Destillat durch Äther. Die Substanz schmolz ohne weitere Reinigung bei 52—53° und hielt die Mischprobe mit *1,5-Diphenyl-pyrazol* aus, war also mit diesem identisch.

Bis-p-nitrophenylhydrazinderivat des Oxymethylen-acetophenons (XIV).

Eine Lösung äquimolekularer Mengen vom Benzoat des Oxymethylenderivates und vom p-Nitrophenylhydrazin in Propylalkohol ließ man 1 Tag bei Zimmertemperatur stehen, verdampfte darauf den Alkohol, nahm den Rückstand in Äther auf, befreite die Lösung durch Soda von Benzoesäure und verjagte den Äther. Als man das erhaltene schmierige Produkt mit Benzol verrieb, blieb in sehr geringer Menge eine Substanz zurück, die im rohen Zustand rot aussah und bei 195—198° schmolz. Aus Methylalkohol krystallisierte sie in feinen, orangefarbigen Prismen vom Schmelzp. 208—209°, die sich in alkoholischer Lauge mit blauer Farbe lösten.

Digitized by Google

Die benzolische Mutterlauge dunstete man ein und verrieb den Rückstand mit Alkohol, wobei man reichlich *1-[p-Nitrophenyl]-5-phenyl-pyrazol* erhielt. Dieses alkoholische Filtrat versetzte man mit p-Nitrobenzaldehyd, jedoch trat keine Reaktion ein.

Bei einem zweiten Versuch kochte man 5 g Benzoat und 6,1 g p-Nitrophenylhydrazin $^1/_2$ Stunde in propylalkoholischer Lösung. Es hatten sich rotbraune Krystalle abgeschieden; beim Verdampfen des Alkohols erhielt man weitere Mengen dieser Substanz, so daß die Gesamtausbeute gut war. Nach dem Waschen mit Alkohol und Äther schmolz das Rohprodukt, wenn in der üblichen Weise erhitzt wurde, bei 148—152°. Zur Reinigung krystallisierte man den Körper aus Aceton um, aus dem er sich in feinen, verfilzten, eigelben Nädelchen abschied. Über den Schmelzpunkt der Substanz ist das Nötige bereits gesagt worden. In den meisten Mitteln ist sie schwer löslich, leichter in Aceton und Chloroform.

Die Analyse der lufttrocknen, acetonhaltigen Verbindung gab folgende Werte:

0,1106 g Subst.: 0,2459 g CO_2, 0,0530 g H_2O. — 0,0876 g Subst.: 14,0 ccm N (19°, 738 mm). — 0,2992 g Subst.: 0,0371 g Verlust bei 110—120°.

$C_{21}H_{18}O_4N_6 + C_3H_6O$	Ber. C 60,5	H 5,1	N 17,7	Aceton 12,2
	Gef. „ 60,6	„ 5,4	„ 17,7	„ 12,4.

Um das abgespaltete *Aceton* nachzuweisen, fing man es in Wasser auf und versetzte die Lösung mit salzsaurem p-Nitrophenylhydrazin. Der Niederschlag schmolz für sich und mit einem Vergleichspräparat gemischt bei 148°.

Eine andere Probe des Bis-nitrophenylhydrazons wurde aus Methyl-äthyl-keton umkrystallisiert. Die Analyse des an der Luft getrockneten, orangeroten Pulvers zeigte, daß in ihm die reine Verbindung ohne Krystallösungsmittel vorlag.

0,0768 g Subst.: 0,1703 g CO_2, 0,0323 g H_2O.

$C_{21}H_{18}O_4N_6$	Ber. C 60,3	H 4,3
	Gef. „ 60,5	„ 4,7.

Digitized by Google

1-[p-Nitrophenyl]-3-phenyl-pyrazol (XII).

Man erhitzte das Bis-derivat längere Zeit auf dem Wasserbad und krystallisierte das entstandene rote Produkt aus Alkohol um. Der Körper schied sich daraus in glänzenden, gelben, flachen Nadeln aus. Dieses *Nitro-diphenyl-pyrazol* schmilzt bei 169—169,5° und löst sich leicht in Aceton und Chloroform, etwas schwerer in Alkohol, Äther, Eisessig und Benzol. Gegen konz. Salzsäure verhält es sich wie das Isomere.

0,0758 g Subst.: 11,2 ccm N (20°, 730 mm).

$C_{15}H_{11}O_2N_3$ Ber. N 15,9 Gef. N 16,1.

Das neben dem Pyrazol entstandene *p-Nitrophenylhydraxin* ließ sich leicht in der alkoholischen Mutterlauge, die bei der Reinigung des Rohproduktes abfiel, mit Aceton nachweisen.

Um die Konstitution des Spaltungsproduktes zu beweisen, gedachte man es, wie das Isomere, über die Aminoverbindung hinweg in das Stammpyrazol, in diesem Fall also das 1,3-Diphenyl-pyrazol, zu verwandeln. Wider Erwarten ließ sich jedoch der Nitrokörper nach keiner der angewandten Methoden in befriedigender Weise reduzieren.

Man versuchte daher, die Verbindung synthetisch darzustellen, indem man zunächst Benzoylessigester mit p-Nitrophenylhydrazin kondensierte und das entstandene Pyrazolon dann durch Erhitzen mit Phosphortribromid zu dem entsprechenden Pyrazol reduzierte.

Das gewünschte *1-[p-Nitrophenyl]-3-phenyl-pyrazolon-(5)* entstand glatt, als man äquimolekulare Mengen der Komponenten mit etwas Alkohol 1 Stunde auf dem Wasserbad erwärmte. Das Rohprodukt wurde mit Alkohol ausgekocht und dann aus Eisessig umkrystallisiert. Kleine, bräunliche, flache Nadeln und Blättchen vom Schmelzp. 202° bis 203°. Leicht löslich in Aceton, Chloroform und Laugen, mäßig in Benzol und Eisessig, schwer in Alkohol und Äther.

0,0907 g Subst.: 11,9 ccm N (19°, 744 mm).

$C_{15}H_{11}O_2N_3$ Ber. N 14,9 Gef. N 14,7.

Als man das Pyrazolon mit Phosphortribromid 12 Stunden im Rohr auf 180—200° erhitzte, trat vollständige Verkohlung ein. Nicht besser war das Ergebnis, als man das Gemisch 4 Stunden nur auf 160—180° erhitzte.

Digitized by Google

Man gab daher diese Versuche auf und *nitrierte* das *Mononitro-diphenyl-pyrazol* weiter, indem man es mit der 10fachen Menge Salpetersäure etwa $^1/_2$ Stunde auf dem Wasserbad erwärmte. Das bei 198—202° schmelzende Rohprodukt wurde 1 Stunde in Xylol mit Tierkohle gekocht und dann aus Eisessig umkrystallisiert. Gelbliches Pulver, das bei 225° weich wurde und bei 226—228° schmolz. Ein Vergleichspräparat, das in derselben Weise aus *1,3-Diphenyl-pyrazol* hergestellt wurde, sah nach der Reinigung ebenso aus, erweichte von 222° an und schmolz bei 225° bis 226°. Gemische beider Proben verhielten sich beim Schmelzen ebenso. In den meisten Mitteln waren beide Proben schwer löslich, etwas leichter in Aceton, Chloroform, Eisessig und Xylol.

Analysen der beiden Produkte ergaben, daß ein *Dinitro-diphenyl-pyrazol* (XIII) vorlag.

0,0304 g Subst. I: 4,85 ccm N (18°, 746 mm). — 0,0799 g Subst. II: 13,2 ccm N (21°, 745 mm).

$C_{15}H_{10}O_4N_4$ Ber. N 18,1 Gef. N 18,0, 18,3.

symm. Di-[β-benzoyl-vinyl]-methyl-hydrazin (XVIII).

Der Körper wurde nach der Vorschrift von Auwers und Schmidt dargestellt und besaß den angegebenen Schmelzp. 137,5—138,5°. Befeuchtet man die Substanz etwas mit Alkohol, so wird sie von 2 n-Natronlauge mit dunkel- bis orange-gelber Farbe aufgenommen; beim Ansäuern fällt sie unverändert wieder aus. Kocht man den Körper einige Minuten mit Essigsäureanhydrid, so wird er nicht angegriffen; bei längerem Erhitzen verschmiert er. Bei Versuchen, die Substanz nach Schotten-Baumann oder in Pyridin zu benzoylieren, wurde sie unverändert zurückgewonnen. Daß die Verbindung durch kurzes Aufkochen mit Eisessig glatt in das *1-Methyl-5-phenyl-pyrazol* mit dem Pikrat vom Schmelzp. 143—144° verwandelt wird, wurde bestätigt.

Methylierung. Als man eine Lösung des Diderivates in 2 n-Natronlauge mit Dimethylsulfat schüttelte, schied sich rasch ein Produkt aus, das anfangs tiefrot gefärbt und schmierig war, jedoch bald krystallin wurde und durch Umkrystallisieren aus Alkohol leicht entfärbt werden konnte.

Digitized by Google

Feine, weiße Prismen vom Schmelzp. 175—176°. Leicht löslich in Aceton, Eisessig und Benzol, etwas schwerer in Alkohol und Äther. Die Analysen ergaben, daß ein Monomethylderivat, das *symm. Di-[β-benzoyl-vinyl]-dimethyl-hydrazin*, vorlag.

0,0918 g Subst.: 0,2521 g CO_2, 0,0536 g H_2O. — 0,1219 g Subst.: 9,55 ccm N (18°, 743 mm).

$C_{20}H_{20}O_2N_2$	Ber. C 75,0	H 6,3	N 8,8
	Gef. „ 74,9	„ 6,5	„ 8,8.

Der Körper wird von konz. Salzsäure mit gelber Farbe aufgenommen und fällt beim Verdünnen unverändert wieder aus; erhitzt man ihn aber mit Mineralsäuren oder Laugen, so wird er zersetzt. Als man bei einem dieser Versuche 3 g des Dimethylderivates drei Stunden mit konz. Salzsäure unter Rückfluß kochte, erhielt man ein basisches und ein neutrales Spaltprodukt. Die Menge des ersten war so gering, daß man das Umkrystallisieren seines Pikrates vor Erreichung eines konstanten Schmelzpunktes abbrechen mußte. Der indifferente Körper war stickstoffrei, krystallisierte aus Alkohol in feinen Nädelchen und schmolz bei 119—120°. Ein Vergleichspräparat von *symm. Tribenzoyl-benzol*, das nach den Angaben von Claisens Mitarbeiter Halbe[1]) dargestellt wurde, besaß den gleichen Schmelzpunkt; auch wurden die Präparate durch die Mischprobe identifiziert. Leicht löslich in Aceton und Benzol, etwas schwerer in Alkohol, Äther und Eisessig.

Synthese des Dimethylderivates. In eine wäßrige Lösung des Natriumsalzes vom Oxymethylen-acetophenon ließ man eine ebensolche Lösung des Dichlorhydrates vom *symm.* Dimethyl-hydrazin tropfen. Es schied sich ein orangegefärbtes Produkt ab, das nach 1 maligem Umkrystallisieren aus Methylalkohol farblos war, bei 175—175,5° schmolz und mit dem durch Methylierung gewonnenen Präparat keine Schmelzpunktserniedrigung gab.

1-Methyl-1-[β-benzoyl-vinyl]-2-[p-nitrobenzal]-hydrazin.

Zu einer Lösung von 2,52 g Benzoxy-methylen-acetophenon in Alkohol, die mit einigen Tropfen Natronlauge versetzt war, ließ man

[1]) Inaugural-Dissertation Kiel 1898, S. 22.

Digitized by Google

aus 2 Tropftrichtern gleichzeitig 0,46 g Methylhydrazin und 1,51 g p-Nitrobenzaldehyd tropfen. Aus der rot gewordenen Flüssigkeit schieden sich über Nacht etwa 0,5 g eines gelben Niederschlages aus, der roh bei 196—198° schmolz und sich aus Alkohol umkrystallisieren ließ. Feine, verfilzte, gelbe Nädelchen vom Schmelzp. 207°. Ziemlich leicht löslich in Aceton und Chloroform, schwerer in Alkohol, Äther, Eisessig und Benzol.

0,0850 g Subst.: 10,2 ccm N (18°, 746 mm).

$C_{17}H_{15}O_3N_3$ Ber. N 13,6 Gef. N 13,5.

(Geschlossen den 9. Februar 1927.)

Digitized by Google

Die Konstitution der Morphiumalkaloide;

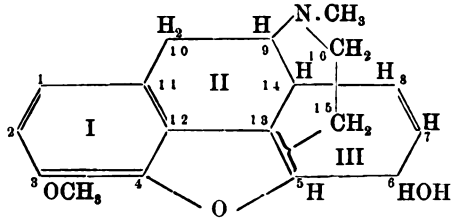
von *Clemens Schöpf*.

[Aus dem Chemischen Laboratorium der Bayrischen Akademie der Wissenschaften zu München.]

(Eingelaufen am 17. Januar 1927.)

I. Die Konstitution des Morphins und Kodeins.

Die Arbeiten von Vongerichten, Knorr, Pschorr, Freund und anderen über die Konstitution der Morphiumalkaloide *Morphin*, *Kodein* und *Thebain* lassen für das *Kodein* folgendes Formelbild (I) mit Sicherheit aufstellen:



I

Das Phenanthrenskelett kann auf Grund der vielen Übergänge zu Phenanthrenderivaten[1]) als sicher gelten. Die Haftstelle des phenolischen Hydroxyls im Morphin, bzw. des Methoxyls im Kodein ist an C_3, die Haftstelle des alkoholischen Hydroxyls an C_6 festgelegt. Für das dritte, ätherartig gebundene Sauerstoffatom ist das Angreifen an C_4 sicher; für die andere Haftstelle kommt aus sterischen Gründen nur C_5 in Frage[2]). Über das Vorhandensein einer aliphatischen Doppelbindung im Ring III, die durch die leichte katalytische Hydrierbarkeit des Morphins und Kodeins zu Dihydroverbindungen und die Darstellung des Di-

[1]) Vgl. die Zusammenstellung von P. Kappelmeier „Die Konstitutionserforschung der wichtigsten Opiumalkaloide". Stuttgart 1912 (Ahrens-Sammlung); ferner Gulland u. Robinson, Soc. 123, 980 (1923).

[2]) Die vorliegende Arbeit liefert den endgültigen Beweis dafür.

Digitized by Google

oxy-dihydro-kodeins[1]) nachgewiesen ist, herrscht heute ebenfalls Übereinstimmung. Daß sie in α,β-Stellung zum alkoholischen Hydroxyl steht, ist auch nicht mehr zweifelhaft; nur bei dieser Lage der Doppelbindung ist der Übergang aus der Kodein- (OH in 6) in die Pseudo-Kodeinreihe (OH in 8) zu verstehen.[2]) Daß der Stickstoff der „Seitenkette" $-N.CH_3-CH_2.CH_2-$ an C_9 oder C_{10} angreift, ist durch die Arbeiten über das Oxykodein sichergestellt.[3]) Der Abbau des Dimethyl-morphin-chlormethylats nach Emde[4]), der zu derselben Desbase führt, die auch beim Hofmannschen Abbau entsteht, beweist, daß der Stickstoff an C_9 angreift. Dafür spricht auch die Analogie mit anderen Alkaloiden der Phenanthrengruppe sowie die Tatsache, daß auch im Apomorphin und Morphothebain der Stickstoff an C_9 haftet.

Unklarheit herrscht nur noch über die andere Haftstelle der Seitenkette. Sicher ist, daß sie nicht an C_6 oder C_8 haften kann, da an diesen Stellen im Kodein bzw. Pseudokodein ein sekundäres, zur Ketogruppe oxydierbares Hydroxyl sich befindet. Ebensowenig kommt C_7 in Frage. Am zwingendsten dürfte das aus der Tatsache hervorgehen, daß ein Ringschluß nach C_4, wie er von Wieland und Kotake bei der Bildung des Thebenons beobachtet wurde[5]), von C_7 aus wegen der zu großen Entfernung sterisch nicht möglich ist. Auch C_{14} kommt als Haftstelle nicht in Frage, da

---

[1]) R. S. Cahn u. R. Robinson, Soc. **127**, 908 (1926).

[2]) Dieser zuerst von Wieland u. Kotake, A. **444**, 77 (1925) u. Gulland u. Robinson, Mem. and Proc. Manchester Soc. 1924/25 Nr. 10 ausgesprochenen Ansicht sind jetzt auch J. v. Braun u. R. S. Cahn, A. **451**, 55 (1926) beigetreten. Für diese Lage der Doppelbindung spricht auch das Verhalten des Kodeins gegen Bromcyan [v. Braun, B. **47**, 2312 (1914)]. Die entgegenstehende Angabe von Knorr, B. **40**, 3345 (1907), daß Kodeinon und Pseudokodeinon sich mit Aldehyden kondensieren, also in C_7 anscheinend eine CH_2-Gruppe tragen, wird sich wohl nur durch eine experimentelle Nachprüfung aufklären lassen.

[3]) Knorr u. Hörlein, B. **40**, 2042 (1907).

[4]) Faltis u. Heczko, M. **43**, 255 (1922).

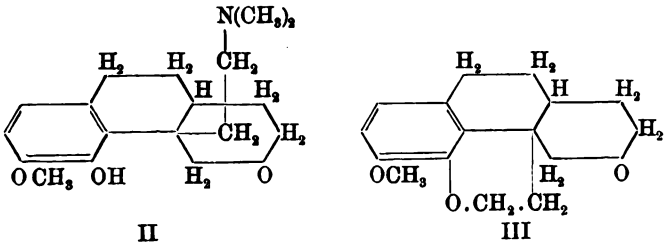
[5]) A. **444**, 75 (1925).

Digitized by Google

sonst die Doppelbindung zwischen C_7 und C_8 festgelegt wäre und sich nicht verschieben könnte, wie dies aber zweifellos beim Übergang von α- und γ- in β- bzw. δ-Methylmorphimethin eintritt. So bleiben nur noch C_5 und C_{13} als Haftstelle für die Seitenkette übrig.

In einer schönen Zusammenfassung der bisherigen Arbeiten über die Morphiumalkaloide weisen J. M. Gulland und R. Robinson[1]) darauf hin, daß nur bei einem Angreifen der Seitenkette in C_{13} die Reaktionen dieser Alkaloide verständlich sind. Die Hauptstütze dieser Ansicht sehen sie in der „*Morpholspaltung*", d. h. in der Tatsache, daß die Seitenkette das Molekül immer dann verläßt[2]), wenn Ring III aromatisch wird. Das ist nur verständlich, wenn die Seitenkette Ring III am Aromatischwerden hindert, also an C_{13} angreift.

Demgegenüber kommen H. Wieland und M. Kotake wieder auf die Knorrsche Haftstelle der Seitenkette zurück.[3]) Die experimentelle Tatsache, auf die sie ihre Ansicht aufbauen, ist die, daß ein auf verschiedenen Wegen gewonnenes Abbauprodukt, dem nach Robinsons Formulierung Formel II zukommt, ebenso wie ein durch Hofmannschen Abbau weiter daraus erhaltener stickstofffreier Körper, das „*Thebenon*" (III)[4]) sich nur *einmal* mit Benzaldehyd, Piperonal oder salpetriger



Säure kondensiert, während diese Verbindungen nach Robin-

[1]) Soc. **123**, 980 (1923).

[2]) Wenn sie nicht nach C_5 (Thebenin) oder C_8 (Morphothebain und Apomorphin) überspringt.

[3]) A. **444**, 69 (1925).

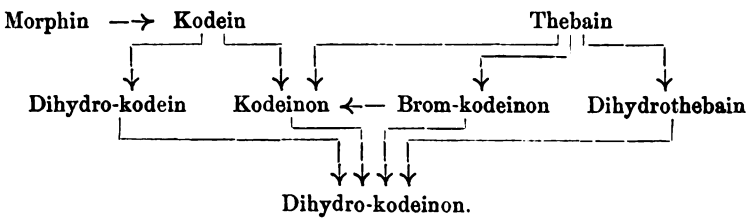
[4]) Der sauerstoffhaltige Ring des Thebenons könnte auch die Form —O.CH(CH$_3$)— haben; vgl. R. S. Cahn, Soc. **127**, 2562 (1926).

Digitized by Google

sons Formel jeweils *zwei* CH_2-Gruppen neben der Carbonylgruppe tragen müßten. Daraus glauben Wieland und Kotake schließen zu müssen, daß in diesen Verbindungen nur eine CH_2-Gruppe dem Carbonyl benachbart ist. Sie verlegen demgemäß die Haftstelle der Seitenkette nach C_5.

Dieser Schluß erscheint aber nicht zwingend. Denn wir wissen, daß schon die Substitution eines β-H-Atoms im Cyclohexanon durch Methyl die Reaktionsfähigkeit der dazwischenliegenden CH_2-Gruppe herabsetzt[1]), und ferner, daß z. B. von den 5 einem Carbonyl benachbarten CH_2-Gruppen der Dehydro-cholsäure sich nur 2 (wahrscheinlich die im Ring I) mit Aldehyden kondensieren lassen.[2]) Es ist so durchaus noch möglich, daß in den von Wieland und Kotake untersuchten Verbindungen neben der einen reaktionsfähigen CH_2-Gruppe, die wohl in C_7 steht, in C_5 noch eine weitere CH_2-Gruppe sich befindet, die aus irgendeinem nicht näher definierbaren Grunde sich ebensowenig mit Aldehyden kondensiert, wie 3 von den 5 einem Carbonyl benachbarten CH_2-Gruppen der Dehydro-cholsäure. Das heißt aber, daß ein Haften der Seitenkette in C_{13} (Robinson) auch jetzt noch ebenso möglich ist, wie ein Haften in C_5 (Knorr, Wieland).

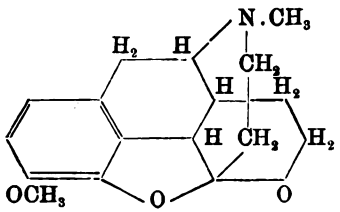
Zwischen diesen beiden Möglichkeiten versucht die vorliegende Arbeit auf einem neuen Wege zu entscheiden. Sie geht aus vom *Dihydro-kodeinon*, dessen Zusammenhang mit Morphin, Kodein und Thebain die folgende Tabelle zeigt



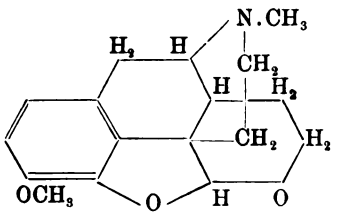
Es hat Formel IV, wenn die Knorrsche, Formel V,

[1]) Vgl. L. Ruzicka, Helv. 9, 1012 (1926).
[2]) W. Borsche u. R. Frank, B. 57, 1373 (1924).

Digitized by Google



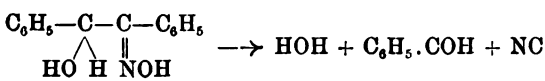
IV



V

wenn die Robinsonsche Ansicht richtig ist. Das *Oxim* (VI) wurde der Beckmannschen Umlagerung unterworfen, die in zweierlei Richtung verlaufen kann. Einmal so, daß wie bei der Umlagerung des Cyclo-pentanon- und -hexanon-oxims[1]) der NH-Rest sich zwischen das CO an C_6 und die CH_2-Gruppe an C_7 unter Ringerweiterung einschiebt (VII). Eine solche Verbindung hätte hier kein direktes Interesse.

Die Umlagerung kann aber auch im Sinne einer Beckmannschen Umlagerung zweiter Art verlaufen, und so, wie z. B. das α-Oxim des Benzoins dabei in Benzonitril, Benz-



aldehyd und Wasser zerfällt[2]), so könnte hier aus dem Oxim des Dihydro-kodeinons ein Isoxim (VIIIa bzw. b) entstehen, das ein phenolisches Hydroxyl, eine Carbonyl- und eine Cyangruppe tragen müßte.

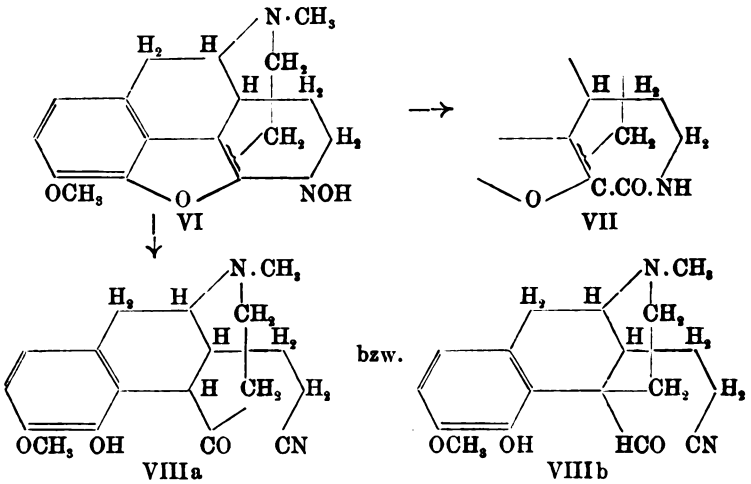
Das Isoxim ist ein Keton (VIIIa), wenn die Haftstelle der Seitenkette an C_5, ein Aldehyd (VIIIb), wenn sie an C_{13} sich befindet.

Die Beckmannsche Umlagerung des Dihydro-kodeinon-oxims liefert nun in der Tat unter geeigneten Bedingungen in einer Ausbeute von 50 Proc. der Theorie eine schön krystallisierte Verbindung, deren Zusammensetzung und Eigenschaften keinen Zweifel darüber lassen, daß in ihr das gesuchte *Isoxim* (VIII) vorliegt. Sie ist isomer mit dem Dihydro-kodeinon-oxim. Die Anwesenheit einer phenolischen Hydroxylgruppe ergibt sich aus der Löslichkeit in Alkali,

[1]) O. Wallach, A. **312**, 171 (1900).

[2]) F. St. Kipping u. A. H. Salvay, Soc. **85**, 450 (1904); H. Werner u. A. Piguet, B. **37**, 4800 (1905).

Digitized by Google

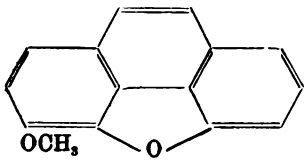


der Unlöslichkeit in Soda und Ammoniak, aus der Eisenchloridreaktion, sowie daraus, daß das Isoxim sich acetylieren läßt und bei der Methylierung ein Mono-methylderivat liefert, das in Alkali unlöslich ist und keine Eisenchloridreaktion mehr zeigt. Die Carbonylgruppe ist durch die Bildung eines Oxims, die Cyangruppe durch das bei der Verseifung mit konz. Salzsäure entstehende Ammoniak nachgewiesen. Der Stickstoff ist noch in der ursprünglichen Form tertiär im Molekül vorhanden.

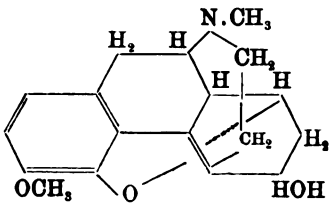
Die Isolierung dieses Dihydro-kodeinon-isoxims liefert einmal den Beweis dafür, daß die von C_4 ausgehende Sauerstoffbrücke an einem der im Dihydro-kodeinon der Carbonylgruppe benachbarten Kohlenstoffatome (C_5 oder C_7) angreift. Nur dann kann bei der Beckmannschen Umlagerung ein Isoxim entstehen, das eine Carbonylgruppe trägt. Von den zwei Möglichkeiten kommt aus sterischen Gründen nur C_5 in Frage. Damit ist bewiesen, daß im Dihydrokodeinon und damit auch in den Morphiumalkaloiden die Sauerstoffbrücke in der Form vorliegt, in der man sie im Methyl-morphenol[1]) (IX) findet. Die Kodeinformel von Faltis[2]) (X) ist damit endgültig widerlegt.

[1]) Dem Abbauprodukt des β-Methyl-morphimethin-jodmethylats.
[2]) Ar. 255, 88 (1917).

Digitized by Google



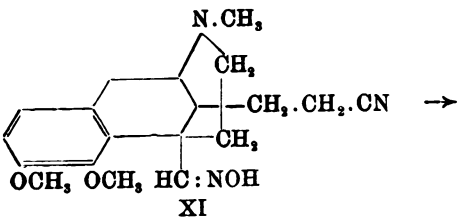
IX



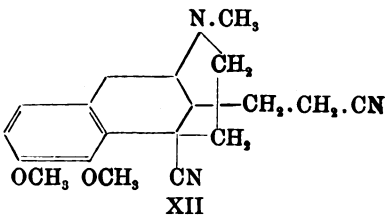
X

Ferner muß es möglich sein zu entscheiden, ob das Isoxim ein Keton (VIIIa) oder ein Aldehyd ist (VIIIb), also die Seitenkette in C_5 oder in C_{13} trägt. Die Untersuchung des Isoxims selbst hat allerdings diese Entscheidung nicht gebracht. Es läßt sich nicht mit Aldehyden kondensieren, wie dies ein Keton der Formel VIIIa in C_{15} erwarten ließe. Auf der anderen Seite gelingt es aber auch nicht, aus dem Oxim des Isoxims Wasser abzuspalten, wie dies von einem Aldoxim zu erwarten wäre.

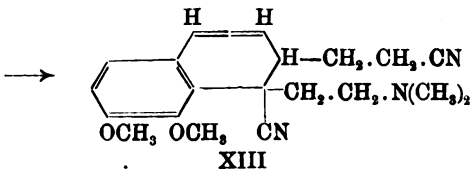
Weiter führte erst die Untersuchung des *Methyläthers* des *Isoxims*, der sich nach der schönen von W. Rodionow[1]) verbesserten Methode des D. R. P. 247180[2]) durch Methylieren mit Phenyl-trimethyl-ammonium-hydroxyd leicht erhalten ließ. Der Methyläther kondensiert sich ebenfalls nicht mit Aldehyden. Es gelingt aber, aus seinem amorphen Oxim mit Essigsäureanhydrid oder Thionylchlorid 1 Mol



XI



XII

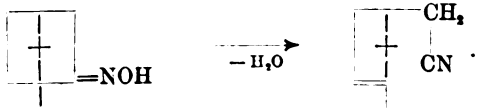


XIII

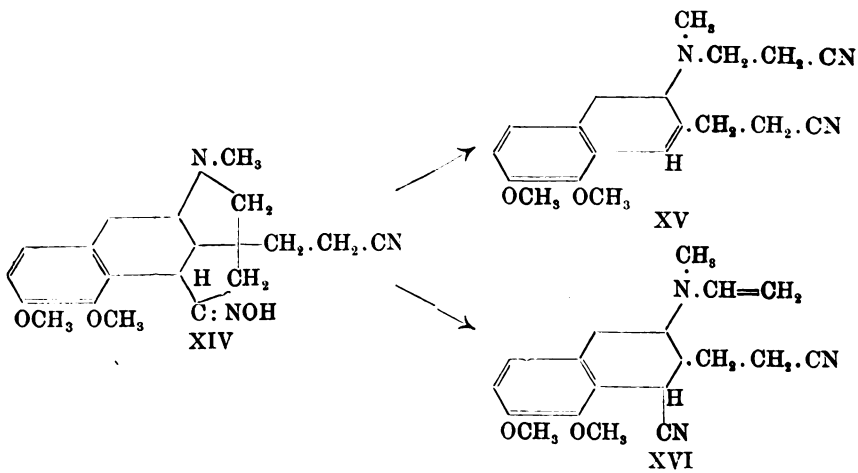
[1]) Bl. [4] 39, 305 (1926). [2]) Frdl. X, 1215.

Digitized by Google

Wasser abzuspalten zu einer *Verbindung* $C_{19}H_{23}O_2N_3$, die in Form ihres prächtig krystallisierten Jodmethylats zur Analyse kam. Für diese Verbindung kommen verschiedene Strukturmöglichkeiten in Frage. Einmal kann — vorausgesetzt, daß das Dihydro-kodeinon-isoxim ein Aldehyd ist (Formel VIIIb) — einfach aus dem Oxim des Methyläthers (XI) Wasser abgespalten werden unter Bildung eines Nitrils, dem Formel XII zukäme. Es ist aber auch möglich, daß das Dihydro-kodeinon-isoxim ein Keton ist (VIIIa). Dann würde eine Wasserabspaltung aus dem Oxim seines Methyläthers (XIV) der Wasserabspaltung aus Campheroxim[1]) entsprechen, die nach folgendem Schema verläuft:



Analog könnte aus XIV Wasser abgespalten werden unter Bildung einer Verbindung, der Formel XV, vielleicht auch Formel XVI zukäme.



[1]) E. Nägeli, B. **16**, 2982 (1883); B. **17**, 805 (1884). — H. Goldschmidt u. R. Zürrer, B. **17**, 2069 (1884) — R. Leuckart u. E. Bade, B. **20**, 110 (1887). — H. Goldschmidt, B. **20**, 483 (1887). — A. Werner u. A. Piguet, B. **37**, 4295 (1905). — Vgl. ferner O. Wallach, A. **312**, 171 (1900).

Digitized by Google

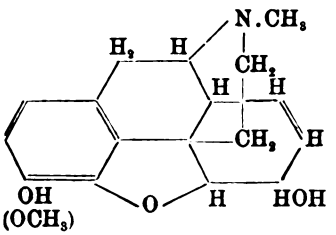
Zwischen diesen Möglichkeiten muß der Hofmannsche Abbau des Jodmethylats der Verbindung $C_{19}H_{23}O_2N_3$ die Entscheidung bringen. Die Verbindungen der Formel XV und XVI enthalten den Stickstoff nicht mehr im Ring gebunden. Sie müssen daher — das ist das Wahrscheinlichste — beim Hofmannschen Abbau unter Herausspaltung der N-haltigen Seitenkette in vom Naphtalin sich ableitende Neutralkörper übergehen. Oder sie verlieren dabei C_{15}, C_{16} und C_5 als Vinyl-cyanid (XV) bzw. C_{15} und C_{16} als Acetylen (XVI); in diesem Falle müßten Basen der Formel $C_{17}H_{22}O_2N_2$ bzw. $C_{18}H_{23}O_2N_3$ zurückbleiben. Von einer Verbindung XII ist dagegen die Bildung einer normalen Desbase der Formel $C_{20}H_{25}O_2N_3$ (XIII) zu erwarten.

Der Versuch ergab, daß das Jodmethylat des Dinitrils $C_{19}H_{23}O_2N_3$ beim kurzen Erwärmen mit Alkali glatt eine *Desbase* liefert, die in Form ihres Perchlorats gut krystallisierte. Die zwischen C_9 und C_{10} neu entstandene Doppelbindung ließ sich katalytisch hydrieren; die *Dihydrobase* wurde ebenfalls als Perchlorat in schön krystallisierter Form erhalten. Die Analyse der Perchlorate ergab mit Sicherheit, daß die Desbase noch alle C-Atome des Dinitrils enthält. Der Stickstoff muß daher im Dinitril $C_{19}H_{23}O_2N_3$ noch im Ring sitzen. Damit sind Formel XV und XVI ausgeschlossen. Das Dinitril muß Formel XII entsprechen. Das *Dihydro-kodeinon-isoxim* ist ein *Aldehyd* (VIIIb).

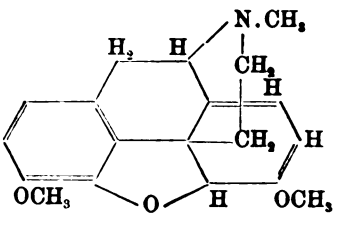
Daraus, wie auch aus der Tatsache, daß das Dinitril C_5 als Cyangruppe enthält, folgt, daß die Seitenkette wenigstens im Isoxim nicht an C_5 haften kann. Ein Springen der Seitenkette bei der Umlagerung ist aber, da das Dihydro-kodeinon wie auch sein Oxim, wie überhaupt alle Morphinderivate, in denen Ring III in hydrierter Form vorliegt, sehr säurestabile Körper darstellen, so außerordentlich unwahrscheinlich, daß ich kein Bedenken trage, den Befund, daß im Dihydro-kodeinon-isoxim die Seitenkette nicht an C_5 haften kann, auch auf das Dihydrokodeinon selbst zu übertragen. *Damit ist für das Dihydrokodeinon ebenso wie für Morphin, Kodein und Thebain C_{13} als Haftstelle der Seitenkette festgelegt.* Das Dihydro-kodeinon

Digitized by Google

hat die Konstitution V; für die Konstitution des Morphins und Kodeins dürfte die Robinsonsche Formel XVII, für die des Thebains Formel XVIII[1]) den endgültigen Ausdruck darstellen.



XVII



XVIII

Für diese Formeln spricht ferner der von Robinson in den Mittelpunkt seiner Überlegungen[2]) gestellte Umstand, daß sie imstande sind, die für die Morphinchemie so außerordentlich charakteristische *Morpholspaltung* in Analogie mit bekannten Tatsachen zu erklären.[3]) Hätten Morphin, Kodein und Thebain die Seitenkette in C_5, so wäre die Morpholspaltung völlig unerklärlich.

Schließlich sei noch auf eine Tatsache hingewiesen, die ebenfalls gegen die Annahme der Haftstelle der Seitenkette in C_5 spricht. *α- und γ-Methyl-morphimethin*, die zweifellos gemäß Formel XIX gebaut sind und sich nur durch die verschiedene sterische Anordnung des alkoholischen Hydroxyls an C_6 unterscheiden, erleiden unter der Einwirkung verschiedener Agentien eine Umlagerung zu Isomeren, die als γ- bzw. *δ-Methyl-morphimethin* bezeichnet werden, deren Isomerie zweifellos darauf beruht, daß eine Verschiebung der Doppelbindung im Sinne der Formel XX eingetreten ist.[4]) Befände sich die Seitenkette in C_5, so

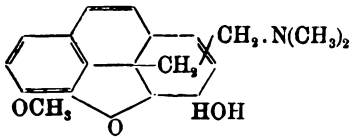
[1]) Vgl. Teil II dieser Arbeit.

[2]) Gulland u. Robinson, Soc. 123, 980 (1923).

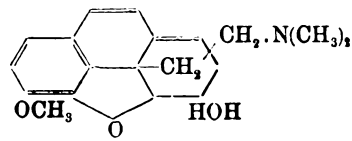
[3]) So wird z. B. bei der katalytischen Hydrierung des Humulons und Lupulons der die Aromatisierung hindernde Isopentanrest durch Wasserstoff verdrängt. — W. Wöllmer, B. 49, 780 (1916); 58, 672 (1925). — H. Wieland, B. 58, 102 (1925).

[4]) E. Speyer u. K. Koulen, A. 438, 34 (1924).

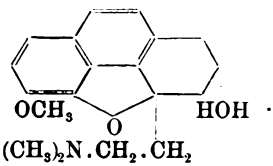
Digitized by Google



XIX



XX



XXI

wäre zu erwarten, daß die wandernde Doppelbindung nicht in der Stellung C_{14}-C_8 halt macht, sondern sich weiter nach C_{14}-C_{13} verschiebt, so daß Ring II aromatisch wird. Dann wären β- und δ-Methylmorphimethin Naphtalinderivate (XXI), und man sollte erwarten, daß sie jedenfalls viel schwerer katalytisch hydrierbar wären, als das α- bzw. γ-Isomere. Das ist jedoch nicht der Fall[1]), und diese Tatsache ist ebenfalls nur mit dem Angreifen der Seitenkette an C_{13} vereinbar.

Nimmt man alles das zusammen, so erscheint es kaum mehr zweifelhaft, daß nur die Robinsonschen Formeln der Morphiumalkaloide (XVII und XVIII) imstande sind, die bisher bekannten und die hier mitgeteilten Umwandlungen dieser Alkaloide darzustellen, und man wird sich dazu entschließen müssen, den Befund von Wieland und Kotake der Nichtkondensierbarkeit einer CH_2-Gruppe in II bzw. dem Thebenon (III), der die einzige experimentelle Tatsache[2])

[1]) E. Speyer u. K. Koulen, a. a. O.; J. v. Braun u. R. S. Cahn, A. 451, 55 (1926).

[2]) Man darf nicht übersehen, daß Knorr u. Hörlein (B. 40, 3345 [1907]) zwar mit Sicherheit zeigen konnten, daß die Kohlenstoffatome 6, 7 und 8 für das Angreifen der Seitenkette nicht in Betracht kommen, daß sie aber zwischen den anderen Möglichkeiten (C_{13}, C_{14} und C_5) nur deshalb zugunsten von C_5 entscheiden, „weil auch im völlig aromatischen Thebenin die Seitenkette —C.C.N— noch am Benzolkern III haftet". Hier liegt jedoch ein Trugschluß vor. Wir wissen, daß bei der Aromatisierung des Morphins und Thebains zu Apomorphin bzw.

Digitized by Google

darstellt, die gegen die Robinsonschen Formeln spricht, durch die Annahme einer sterischen Hinderung dieser CH_2-Gruppe in C_5 zu erklären.

Es ist ein Vorzug der Morphinformel XVII, daß sie sich mit Tetraedermodellen fast ohne Spannung aufbauen läßt.[1]) Was die Konfiguration des Morphins angeht, so ist bis jetzt nur sicher, daß die Haftstelle der Seitenkette in C_{13} und die Haftstelle des Stickstoffs in C_9 auf der gleichen Seite des Ringes II liegen müssen. Die Frage, ob Ring III in *cis-cis*- oder in *cis-trans*-Stellung an Ring II angegliedert ist, läßt sich durch Betrachtungen am Modell nicht entscheiden; beides erscheint gleich gut möglich. Dagegen ist es sehr wahrscheinlich, daß der sauerstoffhaltige Fünfring in *cis-cis*-Stellung an Ring III angegliedert ist, daß also das Wasserstoffatom an C_5 auf derselben Seite der Ebene des Ringes III steht, wie die Seitenkette in C_{13}. Bei einer *cis-trans*-Angliederung kann man am Modell bedeutend stärkere Spannungen feststellen. Im Hinblick auf die Frage, welche Stellung des Hydroxyls an C_6 dem Kodein, welche dem Isokodein zuzuerteilen ist, wäre die Untersuchung der durch Hydrierung und Hofmannschen Abbau daraus entstehenden Neutralkörper[2]) von Interesse. Es ist nicht ausgeschlossen, daß bei dem einen ein Ringschluß nach dem alkoholischen Hydroxyl eingetreten ist, der nur bei *cis*-Stellung des Hydroxyls und der Seitenkette möglich ist.

Endlich sei noch darauf hingewiesen, was schon Gulland und Robinson taten[3]), daß die Formel des *Morphins*, die jetzt als die allein mögliche erscheint, der Formel des *Papaverins* (XXII) weitgehend entspricht. Denkt man sich dieses entmethyliert, im Isochinolinring hydriert und am

---

Morphothebain die Seitenkette sicher von ihrer ursprünglichen Haftstelle nach C_8 verschoben wird. Ebensogut ist es aber möglich, daß auch bei der Aromatisierung des Thebains zum Thebenin (Seitenkette in C_5), bei der der Sauerstoff im Ring III von C_6 nach C_8 verschoben, bei der ferner der Stickstoff von C_9 abgelöst wird, eine Verschiebung der Seitenkette nach C_5 stattfindet. Der Schluß von der Konstitution des Thebenins auf die des Thebains bzw. Morphins ist daher ebensowenig zulässig, wie der Schluß von der Konstitution des Apomorphins auf die des Morphins, und ein anderer Grund für die Annahme der Seitenkette in C_5 hat vor den Versuchen von Wieland u. Kotake nicht existiert.

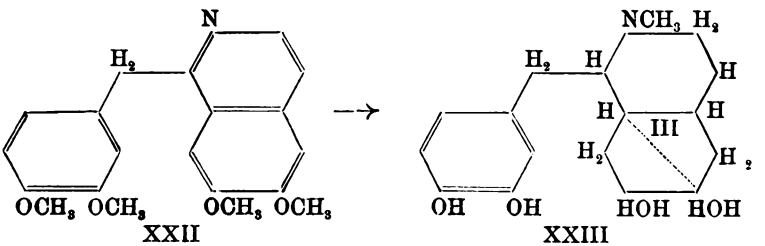
[1]) Winkel und Reichweite der O- bzw. N-Valenzen sind dabei wie für eine CH_2- bzw. CH-Gruppe angenommen.

[2]) M. Freund, Melber u. Schlesinger, J. pr. [2] **101**, 15 (1921); E. Speyer u. W. Krauß, A. **432**, 239 (1923).

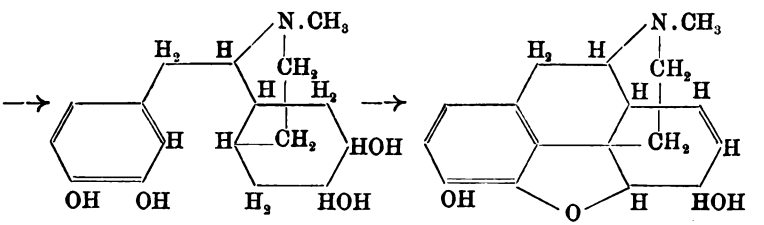
[3]) Mem. and Proc. Manchester Soc. 1924/25, Nr. 10.

Digitized by Google

Stickstoff methyliert (XXIII), denkt man sich ferner Ring III um die punktierte Linie als Achse um 180° gedreht, so resultiert eine Verbindung, die durch Wasserabspaltung und Wegnahme von 4 Wasserstoffatomen in die Formel des Morphins übergeht.



XXII XXIII



Es ist sehr wahrscheinlich, daß diesem formalen Übergang auf dem Papier in der Pflanze die Entstehung des Papaverins und Morphins aus ein und derselben Grundsubstanz entspricht.

Beschreibung der Versuche.

Dihydro-kodeinon-isoxim (VIIIb).

Das Dihydro-kodeinon wurde durch Verseifen von Dihydrothebain mit konz. Salzsäure[1]), das Dihydrothebain durch Hydrieren von Thebain mit kolloidalem Palladium gewonnen.[2]) Das von Freund und Speyer schon dargestellte Dihydro-kodeinon-oxim wurde durch halbstündiges Erhitzen von Dihydro-kodeinonbase mit einem kleinen Überschuß an Hydroxylamin-chlorhydrat in wenig Wasser auf dem Wasserbad erhalten. Man fällt das in quantitativer Ausbeute entstehende Oxim mit Ammoniak. Das Rohprodukt vom Schmelzp. 260—262° (Freund und

[1]) M. Freund u. E. Speyer, B. 53, 2259 (1920).

[2]) Nach der Vorschrift von H. Wieland u. M. Kotake, A. 444, 84 (1925); vgl. A. Skita, B. 54, 1560 (1921).

Digitized by Google

Speyer geben 264° an) ist für die Beckmannsche Umlagerung direkt brauchbar.

12,5 g des trockenen Dihydro-kodeinon-oxims werden in kleinen Anteilen in 40 ccm Thionylchlorid, die sich in einem durch eine Kältemischung gekühlten Rundkolben befinden, so eingetragen, daß dabei die Temperatur zwischen -10^0 und -5^0 bleibt. Das Oxim löst sich beim Umschütteln unter schwachem Zischen rasch auf. Die gelbliche Lösung bleibt 2 Stunden in Eis stehen; dann wird das Thionylchlorid im Vakuum bei Zimmertemperatur abgesaugt. Der möglichst vom überschüssigen Thionylchlorid durch Evakuieren befreite ölige Rückstand wird wiederum in Kältemischung gekühlt und mit 20 ccm Eis auf einmal versetzt. Beim Umschütteln und Zerreiben mit dem Glasstab geht das Öl langsam unter SO_2-Entwicklung in Lösung. Die Temperatur soll dabei nicht über $+10^0$ steigen. Beim Kühlen und Reiben mit dem Glasstab scheidet sich bald ein farbloses, schweres, sandiges Pulver ab; die Abscheidung wird durch 2—3 stündiges Stehen in Eis vervollständigt. Man saugt ab, wäscht mit wenig Wasser nach, übergießt den Rückstand in einem kleinen Becherglas mit 15 ccm Wasser und erhitzt zum Sieden, wobei das Zwischenprodukt der Umlagerung rasch unter SO_2- und HCl-Entwicklung in Lösung geht. Man kocht die schweflige Säure weg und fällt mit Ammoniak aus der praktisch farblosen Lösung 6,0—6,1 g (50 Proc. d. Th.) des Isoxims aus, das beim Reiben mit dem Glasstab rasch krystallin wird. Schmelzpunkt des Rohprodukts 190—194°.

Aus dem Filtrat fällt Ammoniak amorphe Basen, die wegen ihrer unerfreulichen Eigenschaften noch nicht näher untersucht wurden. Aus der letzten Mutterlauge kann durch Aussalzen mit Pottasche noch eine kleine Menge Isoxim erhalten werden.

Zur Analyse wurde zweimal aus der 12—13 fachen Menge Alkohol umkrystallisiert und im Exsiccator getrocknet.

5,052, 5,116 mg Subst.: 12,620, 12,820 mg CO_2, 3,19, 3,24 mg H_2O. — 5,428 mg Subst.: 0,414 ccm N (15°, 719 mm).

$C_{18}H_{22}O_3N_2$ (314,2)	Ber.	C 68,74	H 7,06	N 8,92
	Gef.	„ 68,13, 68,34	„ 7,07, 7,09	„ 8,55.

Digitized by Google

Das Isoxim krystallisiert aus Alkohol in kurzen, kleinen Prismen, die bei 196—198° schmelzen. Es ist in verdünntem wäßrigen Alkali sehr leicht löslich und fällt aus dieser Lösung mit Ammonchlorid unverändert wieder aus. Beim Erhitzen mit konz. Alkali tritt Ammoniakgeruch auf. Dampft man es am Wasserbad mehrmals mit konz. Salzsäure ab und nimmt den Rückstand in absolutem Alkohol auf, so bleibt Ammonchlorid ungelöst. Mit Eisenchlorid in Alkohol gibt das Isoxim eine braunviolette Färbung.

Die Umlagerung des Dihydro-kodeinon-oxims gelingt auch, wenn man das Oxim mit Phosphoroxychlorid übergießt und nach dem Abklingen der Reaktion kurz aufkocht. Ebenso bildet sich das Isoxim mit Phosphortrichlorid in Chloroform; in beiden Fällen wurden aber nur sehr schlechte Ausbeuten an Isoxim erhalten.

Die Kondensation mit Benzaldehyd gelingt nicht. 1 g Isoxim, die mit 3 ccm Benzaldehyd, 5 ccm Alkohol und 3,5 ccm 10-proc. Kalilauge über Nacht bei Zimmertemperatur stehen blieben, lieferten beim Aufarbeiten 0,9 g unverändertes Isoxim zurück. Läßt man 0,5 g Isoxim mit 0,5 g Piperonal und 0,5 g festem Ätzkali in 8 ccm Alkohol 4 Tage stehen, so erhält man kein unverändertes Isoxim mehr, dafür aber einen amorphen, bei 110—145° äußerst unscharf schmelzenden Körper, der nicht zur Krystallisation zu bringen ist. Er gibt die für Piperonylidenketone charakteristische Halochromie mit konz. Säuren nicht; vermutlich ist in ihm die Cyangruppe angegriffen worden.

Beim Benzoylieren des Isoxims mit Benzoylchlorid und Natronlauge tritt anscheinend Ringsprengung am Stickstoff ein. Man erhält zu 50 Proc. d. Th. eine amorphe, nicht basische Substanz, die auf keine Weise zur Krystallisation zu bringen war.

Das *Pikrat* des Isoxims fällt beim Versetzen einer alkoholisch-essigsauren Lösung des Isoxims mit alkoholischer Pikrinsäure zuerst als Harz aus, das beim Verreiben mit Alkohol aber rasch pulverig fest wird. Aus Eisessig krystallisiert es in kurzen, dicken Prismen, die bei 207—208° schmelzen. (Sintern ab 200°.)

Die *Acetylverbindung* des Isoxims erhält man, wenn man 3 g Isoxim mit 10 ccm Essigsäureanhydrid 6 Stunden am Rückflußkühler kocht. Man dampft im Vakuum ein, löst den braunen Rückstand in wenig Wasser, versetzt mit 150 ccm Äther und fällt das Acetylprodukt durch vorsichtigen Zusatz von Ammoniak aus. Die Fällung wird in den Äther geschüttelt, der bei viermaligem Ausschütteln nur

Digitized by Google

eine kleine Menge amorpher, schwarzbrauner Flocken ungelöst läßt. Die farblose Ätherlösung wird noch dreimal mit wenig Natronlauge ausgeschüttelt, mit Natriumsulfat getrocknet und hinterläßt beim Verdampfen 2,5 g eines harzigen Rückstandes. 1 g davon wird mit alkoholischer Pikrinsäure in das Pikrat verwandelt, das aus Eisessig in glänzenden Blättchen krystallisiert, die bei 217° sintern und bei 225° unter Zersetzung schmelzen. Die Substanz ist bei 100° im Hochvakuum konstant.

4,517 mg Subst.: 0,460 ccm N (15°, 725 mm).

$C_{20}H_{24}O_4N_2 . C_6H_3O_7N_3$ (585,2) Ber. N 11,96 Gef. N 11,52.

Läßt man 0,2 g der amorphen Acetylverbindung 2 Tage mit wenig 2 n-Salzsäure stehen, so fällt Ammoniak aus der von einer Spur einer flockigen Ausscheidung filtrierten Lösung 0,1 g unverändertes Oxim vom Schmelzp. 194—196° (Mischprobe) aus. Ein Versuch, die Acetylverbindung mit Chromsäure in Eisessig zu oxydieren, gab bei der Aufarbeitung größtenteils unverändertes Isoxim zurück. Ein Teil war weitgehend oxydiert worden. Mit Natriumnitrit in essigsaurer Lösung reagiert die Acetylverbindung wie zu erwarten auch beim Erwärmen am Wasserbad nicht.

Das *Oxim* des Isoxims erhält man leicht in der üblichen Weise. 5 g Isoxim werden mit 1,5 g Hydroxylaminchlorhydrat in 8 ccm Wasser $^1/_2$ Stunde am Wasserbad erhitzt. Man bringt das etwa krystallisiert ausgeschiedene Chlorhydrat des Oxims durch Wasserzusatz wieder in Lösung und fällt mit Ammoniak 5 g des rasch krystallin erstarrenden Dihydro-kodeinon-isoxim-oxims aus. Aus der 25fachen Menge Alkohol mit etwas Tierkohle umkrystallisiert, schmilzt es bei 218—219°.

4,794 mg Subst.: 11,425 mg CO_2, 3,07 mg H_2O. — 6,265 mg Subst.: 0,683 ccm N (16°, 722 mm).

$C_{18}H_{23}O_3N_3$ (329,2)	Ber. C 65,61	H 7,04	N 12,77.
	Gef. „ 65,00	„ 7,17	„ 12,23.

Beim 6stündigen Kochen des Oxims in der 5fachen Menge Essigsäureanhydrid entsteht die harzige Acetylverbindung, die in Alkohol gelöst beim Stehen mit wäßrigem Ammoniak unverändertes Oxim vom Schmelzp. 216° (Mischprobe) zurückliefert. Bei längerem Kochen des Oxims mit Essigsäureanhydrid-Natriumacetat tritt völlige Verharzung zu schwarzbraunen, wasserunlöslichen Schmieren ein. Gegen umlagernde Agentien ist das Oxim sehr beständig. 2stündiges

Digitized by Google

Stehen mit Thionylchlorid bei 0° läßt es völlig unverändert. Mit Phosphoroxychlorid kann es ohne Veränderung bis zum Sieden erhitzt werden; ebenso bleibt es bei kurzem Erwärmen mit Thionylchlorid am Wasserbad unangegriffen. Mit Phosphorpentachlorid in Acetylchlorid tritt zwar bei Zimmertemperatur eine Reaktion ein; aus der Reaktionsmasse hat sich jedoch nichts Einheitliches isolieren lassen.

Erwärmt man 0,3 g der oben erwähnten Acetylverbindung des Isoxims mit 0,1 g Hydroxylamin-chlorhydrat in 2—3 ccm Wasser 7 Minuten an siedendem Wasserbad, so erhält man auf Zusatz von Ammoniak Krystalle, die aus Alkohol umkrystallisiert bei 219° schmelzen und nach Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt identisch sind mit dem Oxim des nicht acetylierten Isoxims. Es ist also bei der Oximierung Abspaltung der Acetylgruppe eingetreten, wie das auch Pschorr[1]) bei der Oximierung des acetylierten Thebainons beobachtet hat.

Dihydro-kodeinon-isoxim-methyläther.

Der Schutz der phenolischen Hydroxylgruppe bereitet Schwierigkeiten. Mit Diazomethan reagiert das Isoxim in ätherischer Suspension nicht. Bei der Methylierung mit Jodmethyl und Alkali tritt gleichzeitig Methylierung am Stickstoff ein; das Jodmethylat ist aber auf keine Weise krystallisiert zu erhalten. Versuche, das Isoxim in Alkohol oder Aceton[2]) zu benzylieren, führten nur zu amorphen, nicht krystallisierten Harzen, die auch keinerlei brauchbare Derivate gaben. Schließlich führte die schon erwähnte Methode zum Ziel.

Aus 9,3 g Methyl-p-toluolsulfonat des Dimethylanilins in 30 ccm absolutem Alkohol wird nach Rodionows Angaben mit Natriumäthylat eine Phenyl-trimethyl-ammoniumhydroxydlösung bereitet (das toluolsulfosaure Natrium wird dabei zweckmäßig abzentrifugiert), mit der man 9,9 g Isoxim übergießt. Man destilliert von der Lösung den Alkohol ab und erhitzt den Rückstand 1 Stunde auf 125°. Dann versetzt man mit Essigsäure, bläst das Dimethylanilin mit Wasserdampf ab, äthert den Kolbeninhalt sauer dreimal mit wenig Äther aus, filtriert die wäßrige Schicht von etwas schwarzen Flocken, macht sie mit Natronlauge stark alkalisch und extrahiert die harzig ausgeschiedene Methylbase im Extraktionsapparat mit Äther. Die Ätherlösung wird zweimal mit wenig Natronlauge zurückgeschüttelt und

[1]) B. 38, 3160 (1905).

[2]) Vgl. L. Claisen, A. 442, 210 (1925).

Digitized by Google

mit Wasser gewaschen. Dann entzieht man ihr die Methylbase mit 12 ccm 4 n-Essigsäure, wäscht noch ein paarmal mit wenig Wasser nach und versetzt die vereinigten wäßrigen Ausschüttlungen mit 5 g Kaliumjodid.

Das *Jodhydrat* des Dihydro-kodeinon-isoxim-methyläthers krystallisiert sofort aus und wird nach kurzem Stehen abgesaugt. Ausbeute 7,5 g vom Schmelzp. 248° (Sintern ab 230°). Durch einmaliges Umkrystallisieren aus 110 ccm Wasser werden 6,4 g des Jodhydrats in Form großer Nadeln vom konstanten Schmelzp. 249—250° erhalten. Zur Analyse wird bei 100° im Vakuum getrocknet, wobei keine Abnahme stattfindet.

4,925 mg Subst.: 8,950 mg CO_2, 2,37 mg H_2O. — 6,836 mg Subst.: 0,387 ccm N (16°, 712 mm). — 0,1004 g Subst.: 0,0514 g AgJ. — 0,0958 g Subst.: 0,1000 g AgJ (nach Zeisel).[1])

$C_{19}H_{24}O_3N_2.HJ$ (456,1)

Ber.	C 49,99	H 5,53	N 6,14	J 27,83	OCH_3 13,60
Gef.	„ 49,56	„ 5,39	„ 6,27	„ 27,67	„ 13,79.

Das *Pikrat* des Methyläthers, mit alkoholischer Pikrinsäure dargestellt, krystallisiert aus wenig Aceton in großen, derben Prismen vom Schmelzp. 221° (Zersetzung; Sintern ab 216°).

Die *Base* selbst ist ein farbloses, hartes Harz, das auf keine Weise zur Krystallisation zu bringen war. In Alkali ist sie völlig unlöslich; mit Eisenchlorid in alkoholischer Lösung tritt keine Färbung auf.

Versuche, den Methyläther des Isoxims in schwefelsaurer Lösung mit Chromsäure zu einer Säure zu oxydieren, führten nicht zum Ziel. Auch bei langem Kochen der Lösung der Base in wenig Benzol mit einer Suspension von frisch gefälltem Silberoxyd in Wasser trat kaum Reduktion des Silberoxyds ein. Dagegen scheint mit Wasserstoffsuperoxyd, wenn auch nur in schlechter Ausbeute, die Oxydation zu gelingen. 2,0 g Base werden in 10 ccm Alkohol mit dem dreifachen der für 1 Mol berechneten Menge Wasserstoffsuperoxyd (= 2,2 g 30 proc.) 16 Tage bei Zimmertemperatur stehen lassen. Ätherlösliches ist dann nicht mehr vorhanden. Man versetzt mit 1 g Palladium, das das über-

[1]) Für die Ausführung der Jod- und Methoxylbestimmungen dieser Arbeit bin ich Herrn cand. chem. F. Borkowsky zu Dank verpflichtet.

Digitized by Google

schüssige Wasserstoffsuperoxyd zerstört und schüttelt dann zur Reduktion der entstandenen N-Oxyde unter Wasserstoff, bis nach Aufnahme von 250 ccm die Hydrierung zum völligen Stillstand kommt. Die Aufarbeitung ergab 1,4 g unveränderte Base, die als Jodhydrat identifiziert wurde und daneben 0,5 g eines in Äther unlöslichen, in Wasser leicht löslichen Harzes, das allem Anschein nach eine Aminosäure darstellte. Seine Menge reichte jedoch zur Reindarstellung nicht aus, da es nicht zur Krystallisation gebracht werden konnte.

Das *Oxim* (XI) bildet sich sehr leicht unter den für die Darstellung des Oxims des Isoxims angegebenen Bedingungen. Man verdünnt mit Wasser, fällt mit Ammoniak und nimmt den Niederschlag in Chloroform, das nach dem Trocknen mit Pottasche und Verdampfen im Vakuum das Oxim als amorphe glasige Masse in quantitativer Ausbeute zurückläßt. Es gelingt auf keine Weise, das Oxim krystallisiert zu erhalten, oder es in krystallisierte Derivate überzuführen. Die leichte Löslichkeit in Alkali und die Stickstoffbestimmung zeigen jedoch, daß Oximbildung eingetreten ist. Zur Analyse wurde das Oxim bei 80° im Hochvakuum konstant getrocknet, wobei fast 20 Proc. Chloroform noch entweichen.

5,399 mg Subst.: 0,574 ccm N (16°, 716 mm).
$C_{19}H_{25}O_3N_3$ (343,2) Ber. N 12,24 Gef. N 11,84.

Dinitril $C_{19}H_{23}O_2N_3$ (XII).

1. *Darstellung mit Thionylchlorid.* 2,0 g des Oxims, das von der Darstellung her noch etwa 20 Proc. seines Gewichtes an Chloroform enthält, werden zwischen −10° und −5° in 20 ccm Thionylchlorid eingetragen. Unter schwachem Zischen und geringer Gelbfärbung erfolgt Lösung. Man läßt 2 Stunden in Eis stehen, saugt das Thionylchlorid im Vakuum ab und zersetzt den öligen Rückstand mit 5 ccm Eis. Dann macht man stark alkalisch und schüttelt das harzig ausgefallene Dinitril in Äther. Der Äther wird mit Natronlauge zurückgeschüttelt und hinterläßt nach dem Trocknen mit Pottasche und Verdampfen 1,3 g (75 Proc. d. Th.) einer amorphen Substanz, die weder selbst noch in Form ihrer Salze krystallisiert zu erhalten war, die daher in das *Jodmethylat* verwandelt wird. Man übergießt

Digitized by Google

mit überschüssigem Jodmethyl und beendet die Bildung des Jodmethylats, die in der Kälte bereits eintritt, durch einstündiges Erwärmen am Rückfluß. Das durch Ätherzusatz und Absaugen in quantitativer Ausbeute isolierte amorphe Jodmethylat wird mit 10 ccm Aceton angerieben, wobei es restlos krystallisiert. Schmelzpunkt dieses Produktes: Sintern ab 200°, trübes Schmelzen bei 203—204°, Aufschäumen bei 207°. Aus heißem Wasser kommt das Jodmethylat als Gallerte, aus der 15fachen Menge Methanol krystallisiert es in einheitlichen langen Nadeln, die nach schwachem Sintern bei 203° bei 205—207° konstant unter Aufschäumen schmelzen. Beim Trocknen bei 100° im Vakuum bleibt das Jodmethylat konstant.

4,729, 5,422 mg Subst.: 8,880, 10,200 mg CO_2, 2,42, 2,68 mg H_2O. — 0,2304 g Subst.: 0,1160 g AgJ.

$C_{20}H_{26}O_2N_2J$ (467,1)		
Ber. C 51,38	H 5,61	J 27,17
Gef. „ 51,21, 51,31	„ 5,73, 5,53	„ 27,21.

Das gleiche Dinitril erhält man auch, wenn man 1 g des Oxims ohne Kühlung in 10 ccm Thionylchlorid einträgt und die warm gewordene Lösung 1 Stunde zum Sieden erhitzt. Die Lösung färbt sich rasch über olivgrün tiefbraun. Man isoliert, wie beschrieben, das Dinitril als Base (Ausbeute 0,65 g = etwa 85 Proc. d. Th.) und verwandelt es ins Jodmethylat, das mit Aceton angerieben und aus viel Aceton umkrystallisiert bei 203—204° unter Aufschäumen schmilzt (Mischprobe).

4,093 mg Subst.: 7,65 mg CO_2, 2,10 mg H_2O.

$C_{20}H_{26}O_2N_2J$ (467,1)	Ber. C 51,38	H 5,61
	Gef. „ 50,97	„ 5,74.

2. *Darstellung mit Essigsäureanhydrid.* 2,0 g Oxim des Isoxim-methyläthers werden mit 15 ccm Essigsäureanhydrid $1^1/_2$ Stunden am Rückfluß gekocht. Man bringt die dunkelrotbraune Lösung im Vakuum zur Trockne, nimmt den Rückstand in Wasser auf, und äthert die Lösung zweimal sauer aus. Dann macht man mit Natronlauge alkalisch und nimmt das Dinitril in Äther, wobei eine kleine Menge eines schwarzbraunen amorphen Pulvers ungelöst bleibt. Der Ätherrückstand wird ins Jodmethylat verwandelt und ergibt nach dem Anreiben mit Aceton 1,4 g des Jodmethylats,

Digitized by Google

das aus Methanol umkrystallisiert 1,0 g langer Nadeln liefert, die nach Eigenschaften, Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt völlig identisch sind mit der mit Thionylchlorid erhaltenen Verbindung.

Hofmannscher Abbau des Dinitril-jodmethylats.

3,1 g Jodmethylat werden in 20 ccm Wasser heiß gelöst, mit 20 ccm 4 n-Natronlauge versetzt und 2 Minuten zum Sieden erhitzt. Die ölig ausgeschiedene *des*-Base (XIII) wird in Äther genommen, der Äther mit Wasser gewaschen und die Base mit verdünnter Essigsäure herausgeschüttelt. Die Ätherlösung hinterläßt dann beim Verdampfen keinen Rückstand; ein Neutralkörper ist also beim Abbau nicht entstanden. Die essigsaure Lösung wird wieder alkalisch gemacht, die Base in Äther genommen. Ausbeute nach dem Trocknen mit Pottasche und Verdampfen des Äthers 1,8 g = 80 Proc. d. Th. ölige *des*-Base. Ein Teil wird zur Charakterisierung mit wäßriger Überchlorsäure in das *Perchlorat* verwandelt, das aus Wasser beim raschen Abkühlen als bald in Krystalle übergehende Trübung, beim langsamen Abkühlen und Impfen aber gleich in schönen breiten Nadeln vom Schmelzp. 203—204° (ganz leichtes Sintern ab 190°) kommt. Zur Analyse wurde bei 100° im Vakuum getrocknet; Abnahme 0,9 Proc.

4,828 mg Subst.: 9,980 mg CO_2, 2,60 mg H_2O.

$C_{20}H_{25}O_2N_3.HClO_4$ (439,7)	Ber. C 54,58	H 5,96
	Gef. „ 54,68	„ 6,03.

Die Perchlorate der beiden anderen etwa noch in Betracht kommenden Verbindungen $C_{17}H_{22}O_2N_2$ bzw. $C_{18}H_{23}O_2N_3$ würden 52,76 bzw. 52,21 Proc. C und 6,00 bzw. 5,85 Proc. H verlangen.

Das *Jodmethylat* der *des*-Base, das sich schon in der Kälte leicht bildet, hat sich auf keine Weise zur Krystallisation bringen lassen.

Dihydrierte des-Base des Dinitrils.

1,5 g der oben beschriebenen rohen Base werden in 1 ccm Eisessig und 10 ccm Wasser gelöst, mit 2 ccm 1-proc. Palladiumchlorürlösung und 0,25 g Gummi arabicum in wenig Wasser versetzt und unter Wasserstoff geschüttelt. In 7 Minuten sind statt der berechneten 99 ccm 101 ccm

Digitized by Google

Wasserstoff (korr.) aufgenommen, die Hydrierung ist zum Stillstand gekommen. Man macht alkalisch und nimmt die *hydrierte des-Base* in Äther, der nach dem Trocknen mit Pottasche und Verdampfen 1,35 g = 90 Proc. d. Th. eines hellen Harzes zurückläßt, das mit wäßriger Überchlorsäure ebenfalls in das gut krystallisierte *Perchlorat* übergeführt wird. Es krystallisiert aus Wasser in feinen Nadeln vom Schmelzp. 197—198°. Eine Mischung mit dem Perchlorat der nicht hydrierten Base schmilzt schon bei etwa 185° trüb zusammen. Bei 100° im Vakuum ist das Perchlorat konstant.

4,826 mg Subst.: 9,650 mg CO_2, 2,77 mg H_2O. — 4,530 mg Subst.: 0.381 ccm N (16°, 708 mm).

$C_{20}H_{27}O_2N_3.HClO_4$ (441,7)	Ber. C 54,33	H 6,39	N 9,51
	Gef. „ 54,53	„ 6,42	„ 9,25.

Das *Jodmethylat* der hydrierten *des*-Base bildet sich aus den Komponenten schon in der Kälte. Es läßt sich aus einem Gemisch von 1 Vol. Methanol und 3 Vol. Essigester in feinen Nadeln erhalten, die unter vorhergehendem Sintern bei 190° schmelzen. Kochen mit 2 n-Alkali baut es nicht ab; es wurden daher 0,9 g in wäßriger Lösung mit Silberoxyd in die quartäre Base übergeführt. Die wäßrige Lösung wurde im Ölbad bei 120° abgedampft, der Rückstand so lange auf 180° erhitzt, bis das Schäumen aufhört. Die Aufarbeitung des Rückstandes ergab 0,2 g = 30 Proc. d. Th. bräunlichen Neutralkörper, der auf keine Weise zur Krystallisation zu bringen war. Im Destillat war neben einem Amin (vermutlich Trimethylamin, das sich aber bei der geringen Menge nicht scharf identifizieren ließ) Ammoniak als in Alkohol unlösliches Ammonchlorid nachweisbar. Teilweise war also Verseifung der Cyangruppen eingetreten.

II. Die Konstitution des Thebains.

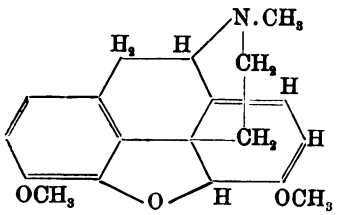
(Mitbearbeitet von *Ludwig Winterhalder*.)

In dem ersten Teil der Arbeit sind die Gründe dargelegt worden, die heute für die Morphiumalkaloide ein Angreifen der Seitenkette an C_{13} als sicher erscheinen lassen. Die Konstitution des *Morphins* und *Kodeins* ist damit gegeben.

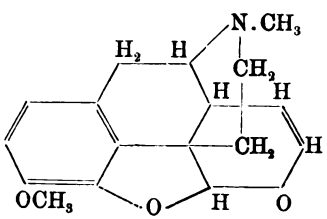
Für das *Thebain*, das den Methyläther einer Enolform des *Kodeinons* (II) darstellt, und beim Verseifen mit Säure sehr leicht in dieses übergeht, stehen noch 2 Möglichkeiten

Digitized by Google

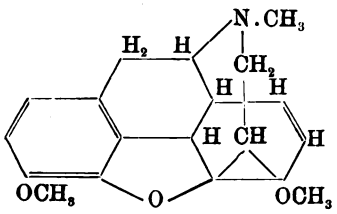
zur Diskussion. Einmal kann es nach Formel I 2 Doppelbindungen im Ring III enthalten, so, wie das schon Knorr annahm, wie es neuerdings Robinson[1]) wieder formuliert. Dann haben Wieland und Kotake[2]) auf Grund der Tatsache, daß es bis jetzt noch nicht gelungen ist, im Thebain mehr als eine Doppelbindung durch katalytische Hydrierung festzulegen, eine weitere Formel (III) aufgestellt, in der die eine Doppelbindung die Lage einnimmt, die sie auch im Morphin, Kodein und in dem durch Hydrolyse des Thebains entstehenden Kodeinon einnimmt, in der die zweite Doppelbindung der Knorrschen Formel aber durch eine Brückenbindung von C_6 nach C_{15} ersetzt ist. Diese Formel muß jetzt in IV umgewandelt werden.



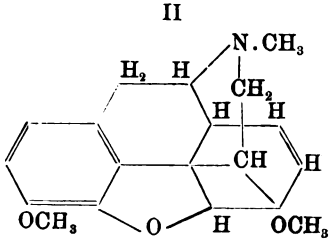
I



II



III



IV

Um zwischen den Möglichkeiten I und IV zu entscheiden, wurde die *katalytische Hydrierung* des *Thebains* von neuem untersucht.

Als erster hat im Jahre 1911 Oldenberg[3]) sich mit der katalytischen Hydrierung der Morphiumalkaloide beschäftigt. Er stellte fest, daß zwar die Hydrierung des

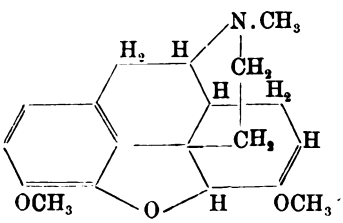
[1]) Gulland u. Robinson, Mem. and Proc. Manchester Soc. 1924/25, Nr. 10.

[2]) A. 444, 74 (1925); B. 58, 2009 (1925).

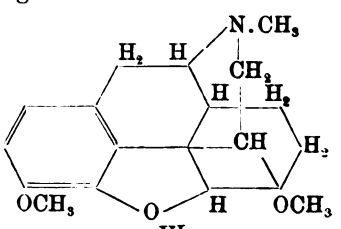
[3]) B. 44, 1829 (1911); D. R. P. 260233 (Frdl. XI, 996).

Digitized by Google

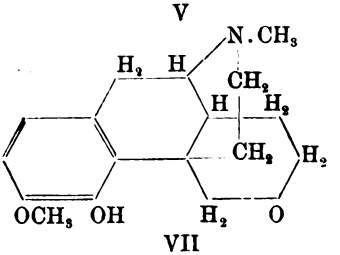
Morphins und Kodeins in quantitativer Ausbeute zu einheitlichen Dihydroverbindungen führt, daß dagegen das bei der Hydrierung des Thebains erhaltene amorphe Hydrierungsprodukt, das er nach der Menge des aufgenommenen Wasserstoffs als „Tetrahydro-thebain" bezeichnete, offenbar ein Gemisch darstellte. Seine Beobachtung ist von v. Braun[1]) bestätigt worden, der fand, daß es auf keine Weise gelingt, ein gut krystallisiertes, scharf schmelzendes und ganz richtig zusammengesetztes Produkt der Anlagerung von 4 Wasserstoffatomen an das Thebain zu gewinnen. Später konnte dann M. Freund[2]) ein *Dihydrothebain*, für das Formel V oder VI in Frage kommen, isolieren. Es geht beim Verseifen in *Dihydrokodeinon* über, dessen Konstitution in dem vorausgehenden Abschnitt festgelegt ist. Unter energischeren Bedingungen wird das Dihydrothebain an der Sauerstoffbrücke weiter hydriert; unter gleichzeitiger Verseifung der Enoläthergruppe entsteht dabei das *Dihydrothebainon* (VII), das sich auch durch direkte Hydrierung des Thebains erhalten läßt. Was die Art der Hydrierungsprodukte angeht, so hat A. Skita[3]) später die Angaben von Freund im wesentlichen bestätigt.



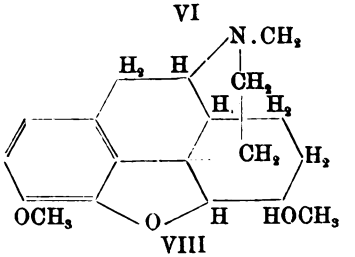
V



VI



VII



VIII

[1]) B. 47, 2314 (1914).
[2]) M. Freund u. E. Speyer, B. 53, 2250 (1920).
[3]) B. 54, 1560 (1921).

Digitized by Google

Wir erhielten bei der katalytischen Hydrierung des Thebainchlorhydrats in Wasser mit Palladiummohr immer ein *Gemisch* verschiedener Hydrierungsprodukte, deren annähernd quantitative Trennung folgendermaßen gelang: Dem in Äther gelösten Basengemisch wird das alkalilösliche *Dihydro-thebainon* (VII) durch Ausschütteln mit Natronlauge entzogen. Aus dem Äther krystallisiert meist beim Stehenlassen und Kühlen ein Teil des entstandenen *Dihydrothebains* (V) aus, der durch Absaugen gewonnen wird. Der Ätherrückstand wird weiter mit Hydroxylamin-chlorhydrat behandelt, wobei Ketobasen in die Oxime übergehen. Hierbei krystallisiert in fast allen Fällen eine mehr oder weniger große Menge des in Wasser ziemlich schwer löslichen *Dihydro-thebainon-oxim-chlorhydrats* aus. Es zeigte sich, daß das Dihydro-thebainon aus seiner ätherischen Lösung auch bei mehrmaligem Durchschütteln mit 4 n-Natronlauge nie quantitativ in das Alkali geht, daß vielmehr um so mehr Dihydro-thebainon scheinbar alkaliunlöslich im Äther zurückbleibt, je mehr andere Hydrierungsprodukte gleichzeitig darin gelöst sind. Im Filtrat des Dihydro-thebainon-oximchlorhydrats werden wieder die Basen in Freiheit gesetzt, in Äther genommen, und der Rest des Oxims dem Äther durch mehrmaliges Ausschütteln mit Alkali entzogen. Die jetzt noch in Äther gelösten Basen, die keinen Ketoncharakter tragen und daher beim Behandeln mit Hydroxylamin-chlorhydrat unverändert blieben, werden mit Salzsäure gekocht, wobei das noch vorhandene *Dihydro-thebain* in *Dihydro-kodeinon* übergeht. Man behandelt wieder in wäßriger Lösung mit Hydroxylamin-chlorhydrat und trennt das *Dihydro-kodeinon-oxim* auf Grund seiner Schwerlöslichkeit in Äther, die letzten Reste wiederum durch Alkali ab. Was dann zurückbleibt, ist in einer Ausbeute von durchschnittlich 20 Proc. d. Th. eine im wesentlichen einheitliche Base, die als Pikrat oder Chlorhydrat leicht krystallisiert zu erhalten ist, die nach der Reinigung über diese Salze auch selbst krystallisiert und den Schmelzp. 83—84° hat. Der Analyse und Methoxylbestimmung nach liegt in ihr das wahre *Tetrahydrothebain* (VIII) der Zusammensetzung $C_{19}H_{25}O_3N$ vor.

Digitized by Google

Es erweist sich durch direkten Vergleich als in jeder Beziehung identisch mit dem *Dihydro-morphin-dimethyläther*, den Mannich[1]) erhalten hatte, als er das Kodein durch Überführen in das N-Oxyd vor der Methylierung am Stickstoff schützte, dann das alkoholische Hydroxyl methylierte, das N-Oxyd wieder mit schwefliger Säure reduzierte und schließlich im so erhaltenen Morphin-dimethyläther die Doppelbindung im Ring III katalytisch hydrierte.

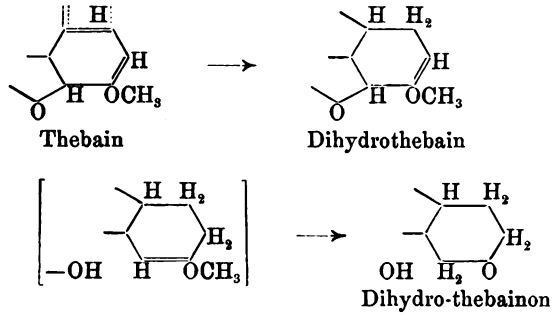
Mit der Isolierung dieses Tetrahydro-thebains ist gezeigt, daß sich auch die zweite Doppelbindung des Thebains katalytisch hydrieren läßt und damit ist die Voraussetzung gefallen, die seinerzeit Wieland und Kotake zur Aufstellung der Brückenformel III bzw. IV führte. Es ist so gut wie ausgeschlossen, daß die C—C-Bindung eines Vierrings durch katalytische Hydrierung unter den milden Bedingungen der Thebain-hydrierung gesprengt wird. Da ferner die Bildung und Eigenschaften des Brom- und Oxykodeinons[2]) nur von der Thebainformel I aus zu verstehen sind, so halten wir diese Formel für den richtigen Ausdruck der Konstitution dieser Base. Dem Dihydrothebain kommt entsprechend Formel V zu.

Die Formel des Thebains läßt sich mit Tetraedermodellen aufbauen, ohne daß merkliche Spannungen auftreten. Auch hier muß wie bei Morphin und Kodein die Haftstelle der Seitenkette und des Stickstoffs auf derselben Seite des Rings II liegen. Auf der gleichen Seite der durch Ring II bzw. III gedachten Ebene befindet sich wahrscheinlich auch das Wasserstoffatom in C_5; der sauerstoffhaltige Fünfring ist nur bei *cis-cis*-Angliederung an Ring III einigermaßen spannungsfrei. Eine *cis-trans*-Angliederung läßt wie beim Morphin viel größere Spannungen auftreten. Damit ist auch die Konfiguration des Thebains bis auf die kleine Unsicherheit der Konfiguration an C_5 gegeben.

Der *Mechanismus* der Hydrierung des Thebains stellt sich jetzt folgendermaßen dar. Einmal findet 1,2-Addition des Wasserstoffs an C_{14} und C_8 statt. Das Reaktionsprodukt ist *Dihydrothebain*, das unter milden Bedingungen

[1]) Ar. 254, 349 (1916).
[2]) Vgl. den III. Teil dieser Arbeit.

Digitized by Google



Thebain Dihydrothebain

Dihydro-thebainon

gar nicht, unter energischeren relativ langsam weiter hydriert wird. Wird es weiter hydriert, so entsteht *Dihydrothebainon.* Die Sauerstoffbrücke wird also aufhydriert, und in diesem Punkte ist das Verhalten des Dihydrothebains bei der katalytischen Hydrierung völlig analog dem des *Pseudo-*[1]) und *Allo-pseudo-kodeins*[2]), das von dem des *Kodeins*[3]) und *Iso-kodeins*[1]) wiederum völlig abweicht.

Während nämlich Kodein- und Iso-kodein, ebenso wie die entsprechenden Methyl-morphimethine (α, β, γ und δ)[4]), unter Aufnahme von *zwei* Wasserstoffatomen in Dihydroderivate übergehen, werden bei der Hydrierung des Pseudo- und Allo-pseudo-kodeins und des ε- bzw. ζ-Methyl-morphimethins[5]) mit analoger Anordnung der Doppelbindung *vier* Wasserstoffatome[6]) aufgenommen, von denen zwei zur reduktiven Öffnung der Sauerstoffbrücke, zwei zur Absättigung der Doppelbindung dienen. Das Verhalten der Atomgruppierung —O—CH—CH=CH— ist gewissermaßen vergleichbar mit dem eines konjugierten Systems von Doppelbindungen —CH=CH—CH=CH—, und man kann an-

[1]) E. Speyer u. H. Wieters, B. **54**, 2647 (1921).

[2]) E. Speyer u. W. Krauß, A. **432**, 233 (1923).

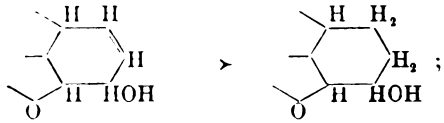
[3]) A. Skita u. H. H. Franck, B. **44**, 2865 (1911).

[4]) H. Wieland u. E. Koralek, A. **433**, 267 (1923). — E. Speyer u. K. Koulen, A. **438**, 34 (1924).

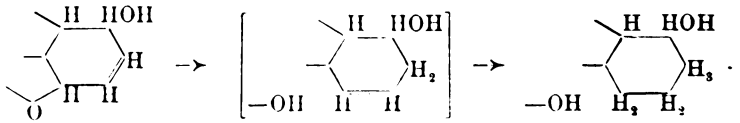
[5]) E. Speyer u. K. Koulen, A. **438**, 41 (1924).

[6]) Die Methyl-morphimethine nehmen natürlich, da sie ja jeweils eine Doppelbindung mehr enthalten als die entsprechenden Kodeine 4 bzw. 6 Atome Wasserstoff auf.

Digitized by Google



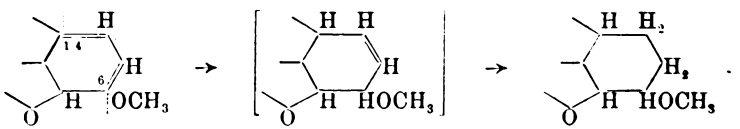
Kodein Dihydro-kodein



Pseudo-kodein Tetrahydro-pseudo-kodein

nehmen, daß auch hier zuerst in 1,4-Stellung hydriert und das Zwischenprodukt an der Doppelbindung weiter hydriert wird. In ganz analoger Weise wird beim Dihydrothebain, das ja die gleiche Anordnung der Doppelbindung besitzt, unter Öffnung der Sauerstoffbrücke in 1,4-Stellung Wasserstoff addiert, nur daß hier die Enoläthergruppe des Zwischenproduktes rascher verseift[1]) als hydriert wird.

Die zweite Möglichkeit besteht in einer 1,4-Addition von Wasserstoff an das Thebainmolekül in C_{14} und C_6. Das Endprodukt dieses Angriffs ist das *Tetrahydrothebain.*



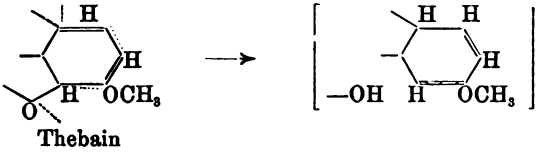
Thebain Tetrahydro-thebain

Schließlich wird noch in 1,6-Stellung Wasserstoff an das Thebain addiert, so daß C_{14} und der Brückensauerstoff die Angriffspunkte bilden. Das Zwischenprodukt wird dann an den Doppelbindungen in C_5/C_8 weiterhydriert, an der Enoläthergruppe verseift, und so resultiert aus dem Thebain *direkt* das *Dihydro-thebainon.* Daß dabei Dihydro-thebain nicht Zwischenprodukt ist, folgt daraus, daß die Hydrierung des Thebains zum völligen Stillstand kommt, auch wenn noch Dihydrothebain im Reaktionsgemisch vorhanden

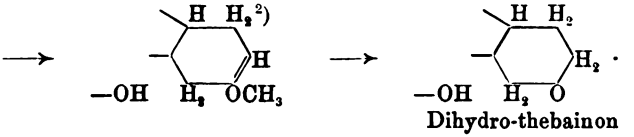
[1]) Daß die Verseifung der Enoläther zu Ketonen an der Katalysatoroberfläche beschleunigt wird, ist von Wieland u. Garbsch, B. 59, 2490 (1926) festgestellt worden.

Digitized by Google

ist.[1]) Würde das Dihydro-thebainon bei diesen Versuchen über das Dihydrothebain als Zwischenstufe entstehen, so könnte die Hydrierung erst stillstehen, wenn alles Dihydrothebain in Dihydrothebainon verwandelt ist.



Thebain



Dihydro-thebainon

In allen drei Fällen setzt die Hydrierung an C_{14} ein, das dabei asymmetrisch wird.[3]) Dadurch ist an sich die Möglichkeit zur Bildung stereoisomerer Hydrierungsprodukte gegeben. Bei unseren bisherigen Versuchen entstanden jedoch so gut wie ausschließlich die Verbindungen, die sich auch vom Kodein aus erhalten lassen, die daher an C_{14} dieselbe Konfiguration besitzen wie Morphin und Kodein. Nur bei der Hydrierung mit Palladiumcalciumcarbonat sind Anzeichen für das Auftreten stereoisomerer hydrierter Ketone vorhanden, deren Untersuchung im Hinblick auf die Frage der Isomerie von Thebainol und Dihydrothebainon von großem Interesse ist. Manches spricht dafür, daß sie auf

---

[1]) Die gleiche Beobachtung hat R. S. Cahn, Soc. 127, 2568 (Anmerkung) (1926) gemacht.

[2]) Bei der Hydrierung in Alkohol unter Ausschluß von Säure bleibt die Verseifung des Enoläthers aus, und diese Substanz stellt dann, wie Wieland u. Kotake, B. 58, 2009 (1925) fanden, das stabile Endprodukt der Thebainhydrierung dar. Daß die Doppelbindung in dieser Substanz nicht weiter hydriert wird, ist allerdings sehr auffallend. Vielleicht gibt aber die Untersuchung der energetischen Verhältnisse die Aufklärung.

[3]) Bei der Bildung des Tetrahydrothebains wird auch C_6 asymmetrisch. Es könnte neben dem Dihydromorphin-dimethyläther auch der Dihydro-isomorphindimethyläther entstehen. Letzteres tritt aber, wenn überhaupt, höchstens in sehr geringem Maße ein.

Digitized by Google

Stereoisomerie an C_{14} zurückzuführen sei, eine Möglichkeit, die schon von Gulland und Robinson kurz gestreift wird.

Beschreibung der Versuche.

Die Trennung der Hydrierungsprodukte des Thebains.

Die katalytische Hydrierung des Thebain-chlorhydrats wurde unter verschiedenen Bedingungen durchgeführt. Die Ergebnisse sind weiter unten in einer Tabelle vereinigt. Hier sei nur die genaue Beschreibung der Methode gegeben, nach der die Hydrierungen durchgeführt und das Reaktionsgemisch aufgearbeitet wurde.

Jeweils 10,7 g ($= {}^{3}/_{100}$ Mol) aus Wasser umkrystallisiertes, exsiccatortrockenes Thebain-chlorhydrat, das unter diesen Bedingungen $^{1}/_{2}$ Mol H_2O zurückhält, werden in 20 ccm Wasser bzw. verdünnter Säure suspendiert, mit dem Katalysator versetzt und bis zum Aufhören der Wasserstoffabsorption unter Wasserstoff geschüttelt. Bei allen Versuchen wurden 2 Mol Wasserstoff aufgenommen; das Thebain-chlorhydrat geht im Laufe der Hydrierung in Lösung. Bei den Versuchen in essigsaurer Lösung wurden je 9,3 g ($= {}^{3}/_{100}$ Mol) Thebainbase in 20 ccm Essigsäure der angegebenen Konzentration gelöst und analog hydriert.

Man filtriert vom Katalysator, und macht die klare Lösung unter 15 ccm Äther mit 30 ccm 4 n-Natronlauge alkalisch. Die Lösung bleibt 1—2 Stunden in Eis stehen, wobei ein Teil des entstandenen *Dihydrothebains* auskrystallisiert. Man saugt ab und wäscht mit Äther und Wasser nach. Das Rohprodukt hat Schmelzp. 150—155°. Es wird durch einmaliges Umkrystallisieren aus Alkohol auf den richtigen Schmelzp. 160—162° gebracht und durch Überführen in das Pikrat vom Schmelzp. 238° (Freund 235°) weiter charakterisiert.

Im Filtrat werden die Schichten getrennt und die alkalische Lösung wird noch viermal mit je 10 ccm Äther ausgeschüttelt. Die vereinigten Ätherlösungen werden

Digitized by Google

einmal mit 15 ccm 4 n-Natronlauge zurückgeschüttelt, mit Pottasche getrocknet und verdampft.

Aus der wäßrig-alkalischen Schicht wird durch Zusatz von festem Ammonchlorid das *Dihydro-thebainon* vom nicht ganz scharfen Schmelzp. 130—140° gefällt. Es ist in der Tabelle als „Dihydro-thebainon aus Alkali" aufgefürt.

Aus dem Filtrat des Dihydro-thebainons kann mit Pottasche noch eine kleine Menge schmieriger Basen ausgesalzen werden, die aber wegen ihrer unerfreulichen Eigenschaften nicht weiter untersucht wurden. Es scheinen in ihnen überhydrierte Produkte vorzuliegen, da sie in beträchtlich größerer Menge entstanden, als mit viel sehr aktivem Palladium–Bariumsulfat-katalysator mehr als 2 Mol Wasserstoff (2,2 Mol) an das Thebain angelagert wurden.

Der Rückstand aus dem Äther, ein farbloses Harz, wird mit 3 g Hydroxylamin-chlorhydrat und 10 ccm Wasser $^1/_2$ Stunde auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Dabei krystallisiert schon in der Hitze der größte Teil des gebildeten *Dihydro-thebainon-oxim-chlorhydrats* aus. Man kühlt ab, saugt das Oxim-chlorhydrat, das sofort den richtigen Schmelzp. 305° (Freund 318°) zeigt, ab und wäscht mit wenig Wasser nach. Das Filtrat wird wieder mit Natronlauge alkalisch gemacht und die ölig abgeschiedenen Basen durch viermaliges Ausschütteln mit insgesamt 50—60 ccm Äther isoliert. Der Äther wird zweimal mit wenig 4 n-Natronlauge zurückgeschüttelt. Aus den alkalischen Lösungen wird durch Zusatz von festem Ammonchlorid der Rest des *Dihydrothebainon-oxims*, bei den vorliegenden Versuchen etwa 0,1—0,4 g vom Schmelzp. 240—245°, ausgefällt. Das so gewonnene Dihydro-thebainon-oxim-chlorhydrat und Oxim findet sich auf Dihydro-thebainon umgerechnet als „Dihydro-thebainon aus Äther" in den Tabellen.

Die jetzt von Ketonen freie Ätherlösung wird wiederum eingedampft und der Rückstand mit der dreifachen Menge konz. Salzsäure drei Minuten zum Sieden erhitzt. Dabei wird noch vorhandenes Dihydrothebain zu Dihydrokodeinon verseift. Man kühlt ab, macht mit Ammoniak alkalisch, äthert erschöpfend aus und behandelt die nach dem Verdampfen des Äthers zurückbleibenden Basen wieder in der beschriebenen Weise mit Hydroxylaminchlorhydrat. Man

Digitized by Google

macht unter 10 ccm Äther mit Ammoniak alkalisch und schüttelt die ausfallenden Basen in den Äther, aus dem sich das darin sehr schwer lösliche *Dihydro-kodeinon-oxim* fast augenblicklich krystallin vom Schmelzp. 259° abscheidet. Man saugt nach einigem Stehen in Eis ab, wäscht mit Wasser und Äther nach, trennt im Filtrat die Schichten und schüttelt die Ätherschicht zur Entfernung der letzten Reste des im Alkali verhältnismäßig schlecht löslichen Dihydro-kodeinon-oxims mit kleinen Mengen 4 n-Alkali mindestens viermal aus. Aus der alkalischen Schicht wird mit Ammonchlorid noch eine sehr geringe Menge Dihydro-kodeinon-oxim erhalten. Das Dihydro-kodeinon-oxim ist zusammen mit dem Dihydro-thebain, das von vornherein aus dem Basengemisch auskrystallisiert war, als „Dihydro-thebain" in der Tabelle aufgeführt.

Die jetzt noch verbleibende Ätherlösung hinterläßt beim Verdampfen eine Base, die als „Tetrahydrothebain" in der Tabelle verzeichnet ist, die meist in der fünffachen Menge Alkohol gelöst mit der berechneten Menge Pikrinsäure in das Pikrat verwandelt wurde, das roh bei 195—205°, nach einmaligem Umkrystallisieren aus wenig Aceton konstant bei 222° schmilzt.

Tetrahydro-thebain (VIII; Dihydro-morphin-dimethyläther).

20 g rohes Tetrahydro-thebain-pikrat aus verschiedenen Hydrierungen stammend, vom Schmelzp. 195—205°, wurde aus Aceton umkrystallisiert, wobei 18 g reines *Pikrat* in kurzen Nadeln auskrystallisierte, das seinen Schmelzpunkt von 222° bei nochmaligem Umkrystallisieren nicht mehr änderte. Das Pikrat wird in Chloroform gelöst und durch oftmaliges Ausschütteln mit 4 n-Schwefelsäure zerlegt. Die schwefelsauren Auszüge werden mit Natronlauge alkalisch gemacht und die Base ausgeäthert. Sie bleibt beim Abdampfen des mit Pottasche getrockneten Äthers als beim Reiben rasch zu einem harten Krystallkuchen erstarrendes Öl zurück. Schmelzpunkt des Rohprodukts 82—83°. Aus sehr wenig Äther oder Petroläther vom Siedep. 70—80° krystallisiert die Base in großen, derben Prismen vom kon-

Digitized by Google

stanten Schmelzp. 83°. Zur Analyse wurde bei 60° im Hochvakuum getrocknet.

4,971 mg Subst: 13,170 mg CO_2, 3,52 mg H_2O. — 0,1554 g Subst.: 0,2260 g AgJ (nach Zeisel).

$C_{19}H_{25}O_3N$ (315,2)	Ber.	C 72,33	H 8,00	OCH_3	19,68
	Gef.	„ 72,26	„ 7,92	„	19,21.

0,1441 g Subst., mit absolutem Alkohol zu 10 ccm gelöst, gaben $\alpha_D = -4{,}40°$; $l = 2$ dcm, $t = 18°$. $[\alpha]_D^{18} = -152{,}7°$.

Präparativ bequemer als die Isolierung des Tetrahydrothebains als Pikrat ist der Weg über das *Chlorhydrat*. Man fällt die bei der Trennung der Hydrierungsprodukte schließlich erhaltene Ätherlösung nach dem Trocknen mit Pottasche mit ätherischer Salzsäure und saugt das amorph, aber pulverig ausfallende Chlorhydrat nach einigem Stehen ab. Es wird durch Umkrystallisieren aus sehr wenig Wasser oder besser durch Umkrystallisieren aus Aceton, dem einige Tropfen Wasser zugesetzt sind, rein erhalten. Nadeln vom Schmelzp. 115—116°. Es enthält, wie Mannich schon angab, Krystallwasser; von den 3 Mol wird beim Stehen an der Luft ein Teil jedoch abgegeben. Die Zerlegung des Chlorhydrats mit Alkali liefert auch hier reines Tetrahydrothebain vom Schmelzp. 83°.

Das *Jodmethylat* des Tetrahydrothebains bildet sich sehr leicht, wenn man eine ätherische Lösung der Base mit überschüssigem Jodmethyl zwei Tage stehen läßt. Das in quantitativer Ausbeute entstandene Jodmethylat schmilzt, aus Wasser umkrystallisiert, bei 135—140° in seinem Krystallwasser, wird dann wieder bei 165—170° fest, um konstant bei 212° zum zweiten Male zu schmelzen.[1]) Zur sicheren Identifizierung des Tetrahydro-thebains mit dem Dihydromorphin-dimethyläther von Mannich wurde diese Base nach Mannichs Angaben dargestellt. Krystallform und Löslich-

[1]) Es ist demnach kaum identisch mit dem Jodmethylat vom Schmelzp. 244—246°, das Freund u. Speyer, B. 53, 2256 (1920) neben Dihydrothebain aus dem beim Hydrieren von Thebainchlorhydrat mit Platinmohr erhaltenen Gemisch isoliert haben. Da dieses auch vom Dihydrothebainjodmethylat verschieden ist, liegt in ihm vielleicht ein an C_{14} stereoisomeres vor. Die Versuche von Freund u. Speyer werden nachgeprüft.

Digitized by Google

keit der Base und ihres Chlorhydrats sind die gleichen wie beim Tetrahydro-thebain. Schmelzpunkt und Mischprobe lassen keinen Zweifel an der Identität der Basen und ihrer Chlorhydrate, zumal auch die Drehung des Dihydro-morphin-dimethyläthers der des Tetrahydro-thebains völlig gleich ist.

0,1450 g Dihydro-morphin-dimethyläther, mit absolutem Alkohol zu 10 ccm gelöst, gaben $\alpha_D = -4{,}45°$; $l = 2$ dcm, $t = 18°$. $[\alpha]_D^{18} = -153{,}4°$.

Ein Versuch, Dihydro-kodein durch Methylieren nach Rodionow mit Phenyl-trimethyl-ammoniumhydroxyd in Tetrahydro-thebain umzuwandeln, ergab quantitativ unverändertes Dihydro-kodein. Zur Methylierung alkoholischer Hydroxyle scheint die Methode nicht verwendbar zu sein.

Hydrierungsbedingungen und Mengenverhältnis der Hydrierungsprodukte.

Tab. 1 gibt den Zusammenhang zwischen Hydrierungsprodukten und Wasserstoffionenkonzentration. Die Mengen ($^3/_{160}$ Mol Thebain-chlorhydrat, 20 ccm Wasser bzw. Säure) sind bei allen Versuchen die gleichen; ebenso wurden alle Versuche in der gleichen, eingangs beschriebenen Weise aufgearbeitet. Die Zahlen der Tabelle sind Procente der Theorie. Der Katalysator wurde nach den Angaben von Wieland[1]) bereitet; für jeden Versuch wurden 0,6 g Pd der gleichen Darstellung benutzt. Bei allen Versuchen wurden jeweils 2 Mol Wasserstoff in 14 Stunden absorbiert; dann kam die Hydrierung praktisch zum Stillstand.

Tabelle I.

Thebainchlorhydrat bei verschiedenem p_H.

Lösungsmittel	Wasser	$^n/_{10000}$-HCl	$^n/_{1000}$-HCl	$^n/_{100}$-HCl
p_H	7	4	3	2
Dihydrothebainon aus Alkali	6	13	18	25
„ „ Äther	37	28	23	15
„ insgesamt	43	41	41	40
Dihydrothebain	11	16	17	22
Tetrahydro-thebain	30	25	22	20
Gesamtausbeute	84	82	80	82

[1]) B. 45, 489 (1912).

Digitized by Google

Man erkennt einen kleinen, aber deutlichen Einfluß der Wasserstoffionenkonzentration, der dahin geht, daß in stärker sauren Lösungen die Menge des gebildeten Tetrahydro-thebains abnimmt, die Menge des Dihydrothebains zunimmt. Auf die Ausbeute an Dihydrothebainon scheint die Wasserstoffionenkonzentration keinen Einfluß zu haben. Es wurde auch versucht, in noch stärker saurer Lösung zu arbeiten. Es zeigte sich jedoch, daß schon in 1 n-HCl die Hydrierungsgeschwindigkeit gegenüber den beschriebenen Versuchen so bedeutend verlangsamt ist, daß wir auf die Durchführung dieser Versuche verzichteten.

Versuche mit Palladium–Bariumsulfat[1]) als Katalysator gaben das gleiche Resultat, nur war die Hydrierungsgeschwindigkeit auf die gleiche Menge Pd umgerechnet, etwa 7 mal so groß.

Sehr merklich ist der Einfluß der Temperatur, den Tab. II zeigt. Die Versuche sind mit derselben Wasser- und Katalysatormenge durchgeführt, wie die in Tab. I zusammengestellten. Die Hydrierbirnen wurden von außen durch daruntergestellte Brenner erhitzt, die Temperatur im Innern der Birnen durch eingesteckte Thermometer ständig kontrolliert. Auch hier betrug die Wasserstoffabsorption jeweils 2 Mol.

Tabelle II.

Thebainchlorhydrat in Wasser bei verschiedener Temperatur.

$t =$	20°	50°	80°
Dauer in Stunden	14	6	3
Dihydrothebainon aus Alkali .	6	17	64
„ „ Äther .	37	32	6
„ insgesamt .	43	49	70
Dihydrothebain	11	8	4
Tetrahydro-thebain	30	23	11
Gesamtausbeute	84	80	85

Man sieht, daß die Erhöhung der Temperatur die Hydrierungsgeschwindigkeit bedeutend vergrößert. Ferner

[1]) Dargestellt nach E. Schmidt, B. 52, 409 (1919).

Digitized by Google

entsteht bei höherer Temperatur viel mehr Dihydro-thebainon, während die Menge des Dihydro- und Tetrahydro-thebains mit steigender Temperatur abnimmt. Aus Tab. II erkennt man besonders deutlich, was auch aus Tab. I schon hervorgeht, daß um so mehr Dihydrothebainon scheinbar alkaliunlöslich im Äther zurückbleibt, je mehr Tetrahydro-thebain, das dabei als Lösungsvermittler wirkt, gleichzeitig im Äther vorhanden ist.

Ein Versuch, Thebain-acetat in wäßriger Lösung zu hydrieren, ergab im wesentlichen das gleiche Resultat wie die Hydrierung des Chlorhydrats. In überschüssiger Essigsäure (0,5 n) entstand dagegen viel mehr Dihydro-thebainon (67 Proc.) neben 5 Proc. Dihydrothebain und 19 Proc. Tetrahydro-thebain.

Bei allen beschriebenen Versuchen waren außer den erwähnten keine anderen Hydrierungsprodukte zu fassen. In dieser Beziehung verlief jedoch ein Versuch mit Palladium–Calciumcarbonat anders.

86 g Thebain-chlorhydrat (mit $^1/_2$ H_2O) werden in 350 ccm Wasser suspendiert, mit 20 g Palladium–Calciumcarbonat[1]) (entsprechend 0,8 g Pd) unter Wasserstoff geschüttelt. In 2 Stunden sind statt der für 2 Mol berechneten 10,75 Liter 12,0 Liter absorbiert. Man filtriert vom Katalysator, macht mit 250 ccm 4 n-Natronlauge alkalisch und äthert die Basen fünfmal mit insgesamt etwa 500 ccm Äther aus. Aus dem Alkali werden nur etwa 4 g Dihydrothebainon mit Ammonchlorid erhalten. Die ätherische Lösung wird in Portionen verschieden aufgearbeitet.

Ein Zehntel der Gesamtmenge wird verdampft, der Rückstand (6,2 g = 83 Proc. d. Th.) in normaler Weise aufgearbeitet. Es waren 44 Proc. d. Th. Dihydro-thebainon, 7 Proc. Dihydro-thebain und 19 Proc. Tetrahydro-thebain entstanden. Daneben wurden noch etwa 10 Proc. eines amorphen Oxims isoliert, das weiter unten eingehender beschrieben ist.

Ein zweites Zehntel der Ätherlösung wurde dreimal

---

[1]) Dargestellt nach Busch u. Stöwe, B. 49, 1064 (1916).

Digitized by Google

mit dem gleichen Volumen (50 ccm) 4 n-Natronlauge, dann noch einmal mit ebensoviel Wasser ausgeschüttelt. Jetzt bleiben nach dem Trocknen und Verdampfen des Äthers noch 5,6 g Base zurück; es waren also nur 0,6 g Dihydrothebainon in das Alkali gegangen, während nach dem eben erwähnten Versuch 3,15 g in der angewandten Äthermenge enthalten waren.

Um zu zeigen, daß das Dihydro-thebainon trotzdem als solches im Äther gelöst ist, und nicht vielleicht erst bei der Oximierung aus einer etwa alkaliunlöslichen Verbindung sich bildet, wurde aus dem Rest der Ätherlösung ($^8/_{10}$) das Dihydro-thebainon in Substanz isoliert. Die Ätherlösung wird nacheinander mit 30, 20, 15, 15 und dann noch viermal mit je 20 ccm 1 n-Salzsäure ausgeschüttelt, jede Ausschüttlung mit wenig Äther zurückgeschüttelt und unter wenig Äther mit Ammoniak alkalisch gemacht. Beim Stehen über Nacht krystallisieren aus den ersten 4 Auszügen insgesamt 10,5 g Dihydro-thebainon, das ätherhaltig bei 130—132° unter plötzlichem Aufschäumen schmilzt. Die nächsten zwei Fraktionen geben noch 3,3 g vom selben Schmelzpunkt; aus den letzten zwei Auszügen krystallisiert nichts. Die 10,5 g der ersten Fraktionen sintern zweimal aus Alkohol krystallisiert bei 138°, schmelzen bei 143°, um bei 148—149° noch plötzlich schwach aufzuschäumen. Zur Analyse wurde erst im Exsiccator über Schwefelsäure, dann bei 140° im Hochvakuum getrocknet, wobei noch eine Abnahme um 0,55 Proc. stattfand.

5,108 mg Subst: 13,370 mg CO_2, 3,53 mg H_2O.

$C_{18}H_{23}O_3N$ (301,2)	Ber.	C 71,71	H 7,70
	Gef.	„ 71,39	„ 7,73.

0,1048 g Subst., mit absolutem Alkohol zu 10 ccm gelöst, gaben $\alpha_D = -1{,}52°$; $l = 2$ dcm, $t = 18°$. $[\alpha]_D^8 = -72{,}5°$ in Alkohol (Skita gibt $-80{,}1°$ an). — 0,0490 g Subst., mit Benzol zu 10 ccm gelöst, gaben $\alpha_D = -0{,}73°$; $l = 2$ dcm, $t = 18°$. $[\alpha]_D^8 = -74{,}5°$ in Benzol.

Mit Hydroxylamin-chlorhydrat in Wasser entsteht in quantitativer Ausbeute das Oxim-chlorhydrat vom Schmelzpunkt 305°. Es liefert beim Zerlegen mit Ammoniak das freie Oxim, das aus Alkohol in derben Nadeln vom Schmelzpunkt 249° krystallisiert. (Freund gibt 253—255° an, Skita 250°.)

20,220 mg Subst.: 50,500 mg CO_2, 13,530 mg H_2O. — 5,850 mg Subst.: 0,495 ccm N (25°, 721 mm).

$C_{18}H_{24}O_3N_2$ (316,2)	Ber.	C 68,31	H 7,65	N 8,86
	Gef.	„ 68,11	„ 7,49	„ 9,20.

Digitized by Google

Das Oxim ist nach Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt identisch mit Dihydro-thebainon-oxim, das aus Dihydro-thebainon, das nach Freunds Vorschrift gewonnen wurde, dargestellt war. Ebenso gaben die freien Basen keine Schmelzpunktsdepression.

Die Tatsache, daß Dihydro-thebainon durch gleichzeitig vorhandene andere Hydrierungsprodukte im Äther zurückgehalten und so scheinbar als alkali*un*lösliche Verbindung erhalten wird, macht es wahrscheinlich, daß das von Skita[1]) kurz erwähnte, von F. Nord[2]) dargestellte „Tetrahydro-thebain" vom Schmelzp. 143—144° identisch ist mit Dihydro-thebainon. Der Schmelzpunkt stimmt, die Analyse annähernd (C + 0,5; H + 0,2), nur die Drehung ist von Nord etwa doppelt so groß angegeben, als wir sie fanden. Methoxylbestimmungen bzw. Reaktionen auf die Ketogruppe sind von Nord nicht ausgeführt worden.

Die verschiedenen Fraktionen, aus denen das Dihydro-thebainon teilweise auskrystallisiert war, werden wieder vereinigt, und aus den mit Äther isolierten Basen (38 g) die letzten Reste Dihydro-thebainon als Oxim-chlorhydrat (16,3 g vom Schmelzp. 305°) isoliert. Man macht wieder alkalisch, äthert aus und entzieht dem Äther den Rest des Oxims mit Natronlauge. Während aber sonst an dieser Stelle immer nur sehr wenig Dihydro-thebainon-oxim aus der alkalischen Schicht mit Ammonchlorid erhalten wurde, ließen sich bei diesem Versuch aus dem Alkali 7,5 g eines amorphen, unscharf bei 120—135° schmelzenden Körpers isolieren, aus dem durch fraktionierte Krystallisation aus Alkohol noch etwas Dihydro-thebainon-oxim in derben Nadeln erhalten wurde.

Daneben kamen aus der Mutterlauge neben schmierigen Produkten feine Nadeln eines neuen Körpers, von dem durch fraktionierte Krystallisation bis jetzt 1,3 g vom konstanten Schmelzp. 228° sich erhalten ließen. Er ist weder mit Dihydro-thebainon-oxim, mit dem er eine Depression auf 196—200° gibt, noch mit Dihydro-kodeinon-oxim (Schmelzpunkt 264°) identisch. Vermutlich liegt in ihm das Oxim

[1]) a. a. O.

[2]) Diss. Karlsruhe 1914: „Beiträge zur katalytischen Reduktion organischer Stoffe", S. 48.

Digitized by Google

eines in C_{14} stero-isomeren Dihydro-kodeinons oder -thebainons vor.

Der Rest der Basen liefert bei der üblichen Aufarbeitung noch 1,0 g Dihydro-kodeinon-oxim und 6,7 g Tetrahydro-thebain.

III. Die Konstitution und Konfiguration des Oxykodeinons.

(Mitbearbeitet von *Ferdinand Borkowsky.*)

Die Ergebnisse der katalytischen Hydrierung des Thebains lassen sich nur mit der Formel dieses Alkaloids in Einklang bringen, die zwei aliphatische Doppelbindungen in der schon von Knorr angenommenen Stellung trägt. Es fragt sich, ob die Untersuchung anderer Eingriffe in das Thebainmolekül zur selben Formel führt. In diesem Zusammenhang wurde das *Oxykodeinon*, das bei der Einwirkung von Wasserstoffsuperoxyd auf Thebain entsteht, von neuem untersucht.[1])

Wie M. Freund und E. Speyer[2]) fanden, wirkt Wasserstoffsuperoxyd in saurer Lösung auf Thebain so ein, daß 1 Mol Wasserstoffsuperoxyd addiert wird und dadurch gleichzeitig die Enoläthergruppe unter Abspaltung von Methanol in die Ketogruppe übergeht. Es entsteht das Oxykodeinon, das eine alkoholische Hydroxylgruppe, eine Doppelbindung und eine Ketogruppe enthält. Der tertiäre Stickstoff, das Methoxyl im Benzolkern an C_3 und die Sauerstoffbrücke bleiben von der Reaktion unberührt.

Das gleiche Oxykodeinon läßt sich auch vom *Bromkodeinon* aus erhalten. Letzteres entsteht zu etwa 50 Proc. der Theorie, wenn man Brom auf Thebain einwirken läßt.[3])

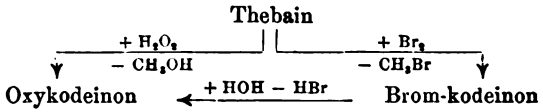
[1]) Die Konstitution des aus Thebain mit Ozon erhältlichen „Thebaizons" (Pschorr, B. 44, 3652 [1907]; Faltis, M. 43, 377 [1923]) wie auch des aus Thebain mit Phenyl-magnesiumbromid erhältlichen „Phenyl-dihydro-thebains" (Freund, B. 38, 3248 [1905]; 49, 1287 [1916]) ist noch so unklar, daß es noch nicht möglich ist, aus Bildung und Eigenschaften dieser Verbindungen Rückschlüsse auf die Konstitution des Thebains zu ziehen.

[2]) J. pr. [2] 94, 135 (1916).

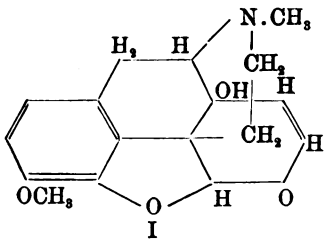
[3]) M. Freund, B. 39, 844 (1916); E. Speyer u. K. Sarre, B. 57, 1404 (1924).

Digitized by Google

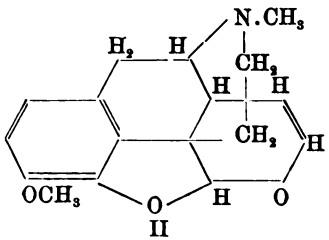
Ganz analog wie bei der Bildung des Oxykodeinons wird hier 1 Mol Brom addiert, dann Brom-methyl[1]) abgespalten. Es entsteht eine Base, die in ihrem Aufbau völlig dem Oxykodeinon entspricht, nur daß hier an Stelle des Hydroxyls Brom im Molekül sitzt. Dieses Brom-kodeinon geht beim Behandeln mit Hydroxylamin-chlorhydrat unter Austausch des Broms gegen Hydroxyl in Oxykodeinon über, das dabei natürlich in Form seines Oxims erhalten wird.[2])



Für das Oxykodeinon haben Gulland und Robinson eine Formel (I) aufgestellt[3]), der auch wir uns anschließen. Sie läßt sich unabhängig von jeder Annahme über die Thebainformel folgendermaßen ableiten: Einmal ist sicher, daß das Oxykodeinon in seinem Aufbau weitgehend dem Kodeinon (II) entsprechen muß. Dies gilt insbesondere für die Haftung des Carbonyls an C_6, die Stellung der Seitenkette in C_{13} und das Vorhandensein einer Doppelbindung im Ring III, und folgt aus der erwähnten Verknüpfung des



I



II

Oxykodeinons mit dem Brom-kodeinon, das seinerseits bei der Reduktion Kodeinon[4]), bei der katalytischen Hydrie-

[1]) Wahrscheinlicher ist, daß das an C_6 tretende Brom zuerst unter HBr-Bildung gegen OH ausgetauscht und dann CH_3OH abgespalten wird. Bei der Darstellung des Bromkodeinons entsteht immer viel Bromwasserstoff.

[2]) Freund, B. 39, 849 (1906); Gulland u. Robinson, Mem. and Proc. Manchester Soc. 1924/25 Nr. 10 haben diesen Befund bestätigt.

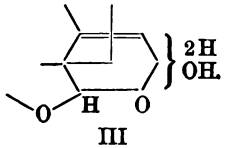
[3]) Soc. 123, 995 (1923) u. a. a. O.

[4]) Freund, B. 39, 844 (1906).

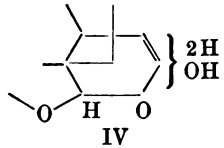
Digitized by Google

rung Dihydro-kodeinon[1]) liefert. Für die Stellung des neu eingetretenen Hydroxyls kommt nur Ring III in Frage. Stände es irgendwo anders (an C_9, C_{10}, C_{15} oder C_{16}), so hätte Ring III den gleichen Sättigungsgrad wie im Kodeinon und man sollte erwarten, daß das Oxykodeinon gegen Säure ebenso empfindlich wäre wie das Kodeinon, das durch Säuren leicht in Thebenin bzw. Morphothebain umgelagert wird. Das ist aber nicht der Fall; das Oxykodeinon ist gegen 20-proc. Salzsäure auch bei 120° noch völlig beständig.[2])

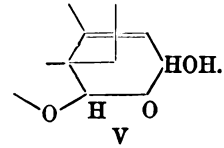
Für die Lage der Doppelbindung im Ring III kommen auf Grund des Gesagten nur mehr 2 Möglichkeiten in Betracht (III bzw. IV). Bedenkt man weiter, daß im Oxykodeinon sich mit Ketonreagenzien nur ein Carbonyl (das an C_8) nachweisen läßt, daß es ferner nicht im geringsten die Eigenschaften zeigt, die auf das Vorliegen eines Enols[3]) hindeuten, daß also das Hydroxyl nicht an der Doppelbindung sitzen kann, so bleiben nur mehr Formel V oder I für das Oxykodeinon übrig.



III



IV



V

Von diesen steht V durchaus im Widerspruch mit dem Verhalten des Oxykodeinons, das nicht die Reaktionen eines α-Oxy-ketons gibt, das ferner bei der Bromcyanspaltung[4]) sich so verhält, als wenn in β-γ zum Stickstoff keine Doppelbindung steht, während Formel V in dieser Stellung die Doppelbindung trägt. Dagegen ist Formel I in völliger Übereinstimmung mit den Reaktionen des Oxykodeinons.

---

[1]) E. Speyer u. K. Sarre, B. 57, 1404 (1924).

[2]) Freund u. Speyer, J. pr. [2] 94, 140 (1916).

[3]) Es ist in wäßrigem Alkali völlig unlöslich und gibt in Alkohol mit Eisenchlorid keine Färbung. Daß es sich in Natriumäthylat auflöst, beruht sicher auf Alkoholatbildung.

[4]) M. Freund u. E. Speyer, J. pr. [2] 94, 161 (1916); E. Speyer u. K. Sarre, B. 57, 1427 (1924).

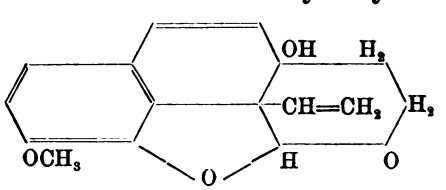
Digitized by Google

Alles was gegen V spricht, spricht für I und weiter ist die Natur des Oxykodeinons als die eines α-β-ungesättigten Ketons sichergestellt durch die Beobachtung von E. Speyer[1]), daß das Oxim des Oxykodeinons bei der katalytischen Hydrierung die Oximgruppe als Ammoniak verliert und unter Reduktion der Doppelbindung in Dihydro-oxykodeinon übergeht, ein Verhalten, das bisher nur bei den Oximen α-β-ungesättigter Ketone beobachtet worden ist.

Formel I des Oxykodeinons macht auch die Stabilität dieser Verbindung gegen Säure verständlich; die Hydroxylgruppe in C_{14} kann auf keine Weise als Wasser austreten, und der Ring III ist so nicht nur durch die Seitenkette an C_{13}, sondern auch durch das Hydroxyl an C_{14} daran gehindert, aromatisch zu werden.

Eine weitere starke Stütze für die Formel I des Oxykodeinons stellt die von uns beim Nacharbeiten der Versuche von Freund und Speyer gemachte Beobachtung dar, daß das vom Dihydro-oxykodeinon (VII) über die *des*-Base (VIII) durch weiteren Hofmannschen Abbau erhältliche stickstofffreie Abbauprodukt, das Freund und Speyer als *Dihydro-oxykodeon* bezeichnen, nicht die von seinen Entdeckern angenommene Konstitution VI · mit 2 Doppelbindungen besitzt. Es enthält vielmehr nur eine Doppelbindung und ferner ist in ihm die Hydroxylgruppe nicht mehr nachweisbar. Es ist daher bei seiner Bildung ein Thebenolringschluß nach dem alkoholischen Hydroxyl eingetreten;

VI

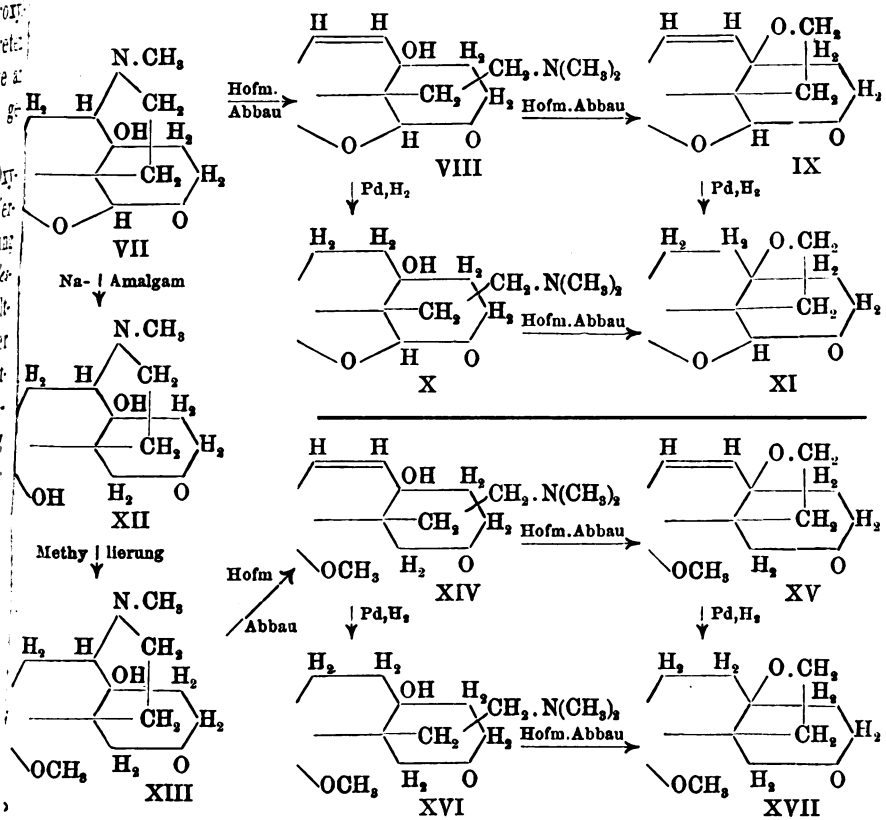


dem Dihydro-oxykodeon kommt Formel IX zu. Bei der katalytischen Hydrierung entsteht aus ihm die Verbindung XI, die auch durch Hofmannschen Abbau des Dihydro-*des*-N-methyl-dihydro-oxykodeinon-jodmethylats (X) ge-

[1]) A. 430, 17 (1923).

Digitized by Google

wonnen wird. Ganz das gleiche haben wir bei der Untersuchung der Reihe des *Dihydro-oxythebainons* (XII) gefunden, das wir zuerst am phenolischen Hydroxyl methyliert haben (XIII). Die damit durchgeführten Übergänge werden durch Formel XIII—XVII dargestellt. Auch hier ließ die Untersuchung des stickstofffreien Abbauprodukts (XV), das wir als *Methyl-dihydro-oxythebaon* bezeichnen, mit Sicherheit erkennen, daß bei seiner Bildung ein Ringschluß nach dem alkoholischen Hydroxyl an C_{14} eingetreten ist.



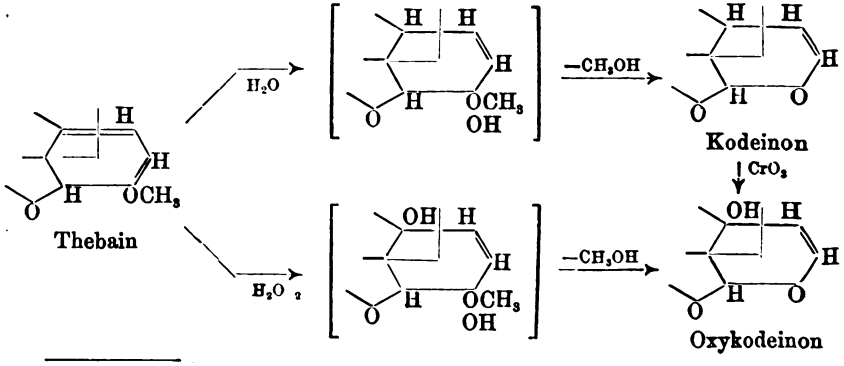
Der Ringschluß der Seitenkette nach dem alkoholischen Hydroxyl erfolgt besonders beim Abbau des Jodmethylats des Dihydro-des-N-methyl-dihydro-oxythebainon-methyl-

Digitized by Google

äthers (XVI) zum entsprechenden Neutralkörper (XVII) so glatt (in einer Ausbeute von 90 Proc. d. Th.), daß kein Zweifel darüber sein kann, daß das alkoholische Hydroxyl in nächster Nähe der Seitenkette, also an C_{14} sitzt. Nur bei dieser Lage des Hydroxyls gliedert sich der neugebildete hydrierte Furanring, wie die Betrachtung des Modells zeigt, ohne jede Spannung dem übrigen Ringsystem an.

Da bei dem Ringschluß wohl nur die Bindung zwischen O und H und nicht die zwischen C_{14} und OH in Mitleidenschaft gezogen wird, eine Waldensche Umkehrung an C_{14} beim Ringschluß also wohl ausgeschlossen ist, so folgt weiter, daß die Hydroxylgruppe und die Seitenkette in *cis*-Stellung zueinander auf derselben Seite der Ebene des Ringes II bzw. III liegen. Damit ist auch die Konfiguration des Oxykodeinons gegeben; N, OH, Seitenkette und H an C_5 stehen alle auf derselben Seite der durch Ring II und III gedachten Ebene. Alle Ringe sind in *cis-cis*-Stellung aneinander angegliedert.

Mit dieser Formel des Oxykodeinons steht auch die im zweiten Teil der Arbeit abgeleitete Thebainformel im besten Einklang. So wie bei der Verseifung des Thebains zu Kodeinon[1]) in 1,4-Stellung H (an C_{14}) und OH (an C_6) addiert wird, so wird beim Übergang in Oxykodeinon H_2O_2 als 2OH an den gleichen Stellen addiert.[2]) Auch bei diesen



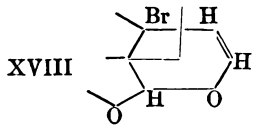
[1]) Knorr, B. 39, 1411 (1906).

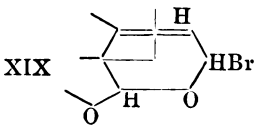
[2]) Es ist ziemlich wahrscheinlich, daß diese analogen Vorgänge in bezug auf C_{14} auch sterisch analog verlaufen, d. h. daß das Kodeinon

Digitized by Google

Reaktionen erweist sich, wie bei der katalytischen Hydrierung des Thebains, neben der leicht verseifbaren Enoläthergruppe, C_{14} als die Stelle im Molekül des Thebains, die als die offenbar reaktionsfähigste immer an Additionen beteiligt ist. Das Wesentliche des Übergangs von Kodeinon[1]) bzw. Thebain[2]), das wohl zuerst zu Kodeinon verseift wird, in Oxykodeinon durch Oxydation mit Chromsäure dürfte in einer direkten Oxydation des tertiären Wasserstoffatoms an C_{14} zu Hydroxyl bestehen.

Für das Brom-kodeinon kommen noch zwei Formeln in Betracht. Je nachdem, ob das Brom in 1,4 (an C_{14} und C_6) oder 1,2 Stellung (an C_7 und C_6) sich addiert hat, kommt ihm Formel XVIII oder XIX zu. Der Übergang in Oxy-





kodeinon bedeutet im ersten Fall, der der weitaus wahrscheinlichere ist, einen direkten Austausch des Broms gegen Hydroxyl; im zweiten Fall würde er einen Austausch der Doppelbindung und des Broms (bzw. OH) in sich schließen, wie er auch beim Übergang des Chlorokodids in die Kodeine der Pseudoreihe eintritt.

Schließlich sei noch eine Beobachtung mitgeteilt, die die durch Hofmannschen Abbau des Dihydro-oxy-thebainons (XII) entstehende *des*-Base (XX) betrifft. Diese Base, die farblos in Alkali löslich ist, spaltet unter der Einwirkung verdünnter Säuren schon in der Kälte sehr leicht Wasser ab zu einer Verbindung, die sich tiefgelb in Alkali löst,

---

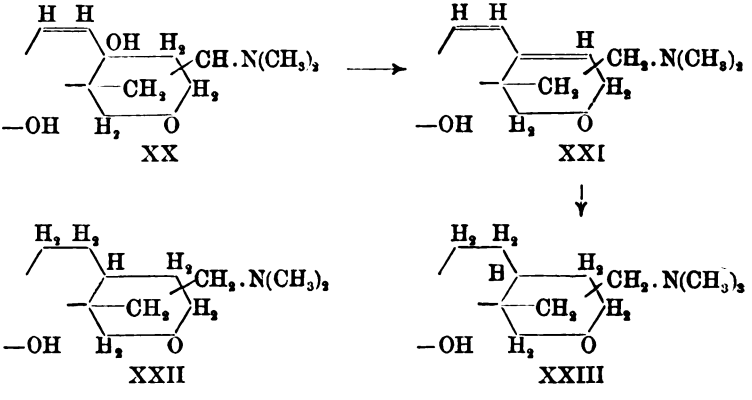
und damit Morphin und Kodein den Wasserstoff an C_{14} in *cis*-Stellung zur Seitenkette tragen. Die Schreibweise der Formeln ist dementsprechend in dieser Arbeit so durchgeführt, daß der N an C_9, die Seitenkette an C_{13}, die H-Atome an C_{14} und C_5 alle nach *rechts* geschrieben sind, womit angedeutet sein soll, daß sie alle *vor* der Papierebene sich befinden. Die Schreibweise des OH an C_6 in Kodein und Isokodein ist noch willkürlich.

[1]) D. R. P. 411530; C. 1925 II, 94.

[2]) Freund u. Speyer, a. a. O.

Digitized by Google

der Formel XXI zukommen muß, da sie bei der katalytischen Hydrierung 4 Wasserstoffatome aufnimmt. Das Hydrierungsprodukt ist aber allem Anschein nach nicht identisch mit dem Dihydro-des-N-Methyl-dihydrothebainon von Wieland und Kotake, dem Formel XXII zukommt, das in C_{14} die Kodeinkonfiguration besitzt. Möglicherweise besitzt es Formel XXIII, ist also nur durch die Konfiguration an C_{14} von XXII verschieden. Die weitere Untersuchung wird zeigen, ob vielleicht hier ein Übergang in die Thebainon-Thebainolreihe stattgefunden hat.



Beschreibung der Versuche.

Dihydro-oxykodeon (IX).

Die Angaben Freunds über das Jodmethylat des Dihydro-oxykodeinons, seinen Abbau zum *des-N-Methyl-dihydro-oxykodeinon*, das Jodmethylat dieser *des*-Base sowie deren Abbau zum *Dihydro-oxykodeon* können wir bestätigen. Die Ausbeute an diesem Neutralkörper betrug bei unseren Versuchen 33 Proc. d. Th.; die Titration des abgespaltenen Trimethylamins ergab, daß 48 Proc. d. Th. an dieser Base entstanden waren. Der Abbau mit Silberoxyd ergab keine größeren Ausbeuten an Neutralkörper.

Zur Analyse wurde das Dihydro-oxykodeon vom Schmelzp. 214 bis 215° (Sintern ab 210°) bei 100° im Vakuum getrocknet. Abnahme 1,2 Proc.

Digitized by Google

3,585 mg Subst.: 9,47 mg CO_2, 1,86 mg H_2O. — 11,7 mg Subst. in 103,2 mg Campher: $\Delta = 16^0$.

$C_{17}H_{16}O_4$ (284,1)	Ber. C 71,80	H 5,68	Mol.-Gew. 284
	Gef. „ 72,04	„ 5,81	„ 284.

Das *Oxim* des Dihydro-oxykodeons wurde nach Freunds Vorschrift erhalten und analysiert. Abnahme beim Trocknen bei 100° 1,0 Proc.

3,963 mg Subst.: 9,98 mg CO_2, 2,07 mg H_2O. — 3,121 mg Subst.: 0,141 ccm N (20°, 720 mm). — 8,9 mg Subst. in 82,3 mg Campher: $\Delta = 14^0$.

$C_{17}H_{17}O_4N$ (299,1)	Ber. C 68,21	H 5,73	N 4,68	Mol.-Gew. 299
	Gef. „ 68,68	„ 5,85	„ 4,65	„ 302.

Das noch nicht beschriebene *Phenylhydrazon* wurde erhalten, als 0,57 g Dihydro-oxykodeon mit 0,4 g Phenylhydrazin in 5 ccm Alkohol 3 Stunden am Rückfluß zum Sieden erhitzt wurden. Die beim Erkalten ausgeschiedenen, etwas gelblichen Krystalle werden aus viel Alkohol umkrystallisiert. Ausbeute 70 Proc. d. Th. an farblosen Nadeln vom Schmelzp. 228°. Die Substanz nimmt beim Trocknen bei 100° im Vakuum nicht an Gewicht ab.

3,947 mg Subst.: 10,72 mg CO_2, 2,14 mg H_2O. — 3,938 mg Subst.: 0,267 ccm N (19°, 720 mm).

$C_{23}H_{22}O_3N_2$ (374,2)	Ber. C 73,76	H 5,93	N 7,49
	Gef. „ 74,07	„ 6,07	„ 7,49.

Das gleiche Phenylhydrazon bildete sich, als 0,5 g Dihydrooxykodeon ohne Lösungsmittel mit 1 g Phenylhydrazin 3 Stunden im Wasserbad auf 100° erhitzt wurden. Die Schmelze wurde mit verdünnter Essigsäure angerieben, das Ungelöste abgesaugt (0,65 g vom Schmelzpunkt 220°; ber. 0,66 g) und aus Alkohol umkrystallisiert.

Dihydro-des-N-methyl-dihydro-oxykodeinon (X).

4,6 g *des*-Base (Schmelzp. 115°) werden in 14 ccm n-Salzsäure gelöst, mit 7,5 ccm 1-proc. $PdCl_2$-Lösung und 0,3 g Gummi arabicum in 5 ccm Wasser versetzt und unter Wasserstoff geschüttelt. In kurzer Zeit sind 305 ccm Wasserstoff (korr.; ber. 313 ccm) aufgenommen; die Hydrierung steht still. Man fällt mit Ammoniak die rasch erstarrende hydrierte Base, die durch Umkrystallisieren aus wenig Alkohol vom mitausgefällten Palladium getrennt und in derben Rhomben erhalten wird. Ausbeute quantitativ;

Digitized by Google

Schmelzp. 136—137°. Die Base ist bei 66° im Vakuum konstant.

4,958 mg Subst.: 12,595 mg CO_2, 3,44 mg H_2O.

$C_{19}H_{25}O_4N$ (331,2)	Ber. C 68,84	H 7,61
	Gef. „ 69,28	„ 7,70.

Zur Darstellung des *Jodmethylats* wurden 2,9 g der Base in der gerade ausreichenden Menge warmen Methanols gelöst und nach dem Abkühlen mit einem geringen Überschuß an Jodmethyl versetzt. Die Mischung erwärmt sich und wird von außen gekühlt. Beim Stehen über Nacht krystallisiert das Jodmethylat in derben Krystallen vom Schmelzp. 280° aus. Ausbeute 92 Proc. d. Th.

Tetrahydro-oxykodeon (XI).

1. *Durch Hydrieren des Dihydro-oxykodeons.* 0,75 g Dihydro-oxykodeon werden in 5 ccm Eisessig mit 0,3 g Palladium unter Wasserstoff geschüttelt. In 20 Minuten werden statt der für 1 Mol berechneten 47 ccm 45 ccm Wasserstoff absorbiert; die Hydrierung steht still. Man filtriert vom Katalysator, verdampft den Eisessig im Vakuum und krystallisiert den Rückstand aus Alkohol um. Kurze, derbe Prismen vom Schmelzp. 150—153°.

4,033 mg Subst.: 10,56 mg CO_2, 2,29 mg H_2O. — 6,3 mg Subst. in 74,1 mg Campher: $\Delta = 11°$.

$C_{17}H_{18}O_4$ (286,1)	Ber. C 71,30	H 6,33	Mol.-Gew. 286
	Gef. „ 71,41	„ 6,35	„ 309.

2. *Durch Hofmannschen Abbau des Jodmethylats des Dihydro-des-N-Methyl-dihydro-oxykodeinons.* 1,5 g Jodmethylat werden in Wasser gelöst und mit etwas mehr als der berechneten Menge Silberoxyd in die quartäre Base übergeführt. Man saugt vom Jodsilber ab und erhitzt den Rückstand im Hochvakuum im Ölbad so lange, als noch aus dem zähen bräunlichen Rückstand Krystalle sublimieren. Sie werden aus wenig Alkohol umkrystallisiert. Schmelzpunkt 150—153°; Mischprobe mit dem Hydrierungsprodukt des Dihydro-oxykodeons. Die Ausbeute beträgt hier nur etwa 0,1 g.

Digitized by Google

Dihydro-oxythebainon (XII).

Es ist nach den Angaben von Freund gut darzustellen. Ebenso erhält man es, wenn man Dihydro-oxykodeinon in alkoholischer Suspension mit Aluminiumamalgam[1]) reduziert. 13 g Dihydro-oxykodeinon werden mit 8 g Aluminiumamalgam in 130 ccm absoluten Alkohol suspendiert, und am Rückflußkühler 10 Stunden auf 60° erwärmt. Von Zeit zu Zeit setzt man ein paar Tropfen Wasser zu, bis alles Aluminium verbraucht ist. Die Masse wird aus der Hülse mit absolutem Alkohol extrahiert, der Extrakt im Vakuum eingedampft und der Rückstand mit alkoholischer Salzsäure in das Chlorhydrat verwandelt, wobei 8,4 g (58 Proc. d. Th.) des Dihydro-oxythebainon-chlorhydrats vom richtigen Schmelzp. 310° sofort auskrystallisieren. Aus dem Filtrat kann noch eine kleine Menge (1—2 g) von schlechterem Schmelzpunkt gewonnen werden.

Methyl-dihydro-oxythebainon (XIII).

Diese Verbindung war schon von Freund und Speyer durch Methylieren des Dihydro-oxythebainons mit Toluolsulfosäure-methylester erhalten worden. Sie ist als Öl beschrieben, das ein krystallisiertes, bei 130—134° schmelzendes Perchlorat gibt. Wir konnten die Verbindung auf verschiedenen Wegen unschwer krystallisiert erhalten.

1,55 g trockenes Dihydro-oxythebainon werden in Äther gelöst mit 1,5 Mol Diazomethan in Äther stehen lassen. Es entwickelt sich nur sehr langsam Stickstoff; nach zweitägigem Stehen ist der Äther farblos. Man schüttelt ihn viermal mit 4 n-Natronlauge aus, trocknet und verdampft. Der Rückstand (0,4 g) krystallisiert beim Anreiben mit 50-proc. Alkohol. Aus verdünntem Alkohol derbe Nadeln vom Schmelzp. 151—153°.

Präparativ am besten gelingt die Methylierung mit Phenyl-trimethyl-ammoniumhydroxyd. 18,0 g bei 100° im Vakuum getrocknetes Dihydro-oxythebainon werden mit der aus 21,5 g Methyl-p-toluolsulfonat des Dimethylanilins nach

[1]) Nach Wieland u. Kotake, A. 441, 69 (1925).

Digitized by Google

Rodionows Vorschrift hergestellten alkoholischen Phenyltrimethyl-ammonium-hydroxydlösung übergossen. Beim Umschütteln löst sich die Base rasch auf. Der Alkohol wird verdampft, der Rückstand im Ölbad $1^1/_4$ Stunde auf 120° erhitzt, mit 20-proc. Essigsäure angesäuert und das Dimethylanilin mit Wasserdampf abgeblasen. Die zurückbleibende essigsaure Lösung wird mit 400 ccm Äther überschichtet und mit Natronlauge tropfenweise so alkalisch gemacht, daß die gefällte Base jedesmal sofort in den Äther geschüttelt wird. Die Natronlauge wird noch ein paarmal ausgeäthert, der Äther zweimal mit Natronlauge zurückgeschüttelt, getrocknet und verdampft. Es bleiben 12,5 g der Methylbase vom Schmelzp. 145—151° zurück, die beim Umkrystallisieren aus 50-proc. Alkohol 8,8 g reine Base vom Schmelzp. 151—153° liefern.

3,512 mg Subst.: 8,82 mg CO_2, 2,35 mg H_2O. — 0,1771 g Subst.: 0,2515 g AgJ (nach Zeisel).

$C_{19}H_{25}O_4N$ (331,2)	Ber.	C 68,84	H 7,61	OCH_3 18,73
	Gef.	„ 68,49	„ 7,49	„ 18,72.

Schließlich läßt sich die methylierte Base auch mit Dimethylsulfat und Alkali erhalten.

40 g Dihydro-oxythebainon werden in 150 ccm Methanol suspendiert, das Ganze wird am Wasserbad erhitzt und abwechselnd mit 235 ccm 4 n-Natronlauge und 61 g Dimethylsulfat in kleinen Anteilen versetzt, wozu etwa $1^1/_4$ Stunden benötigt werden. Dann wird das Methanol am Wasserbad abgedampft, der Rückstand erschöpfend ausgeäthert, der Äther mit Natronlauge zurückgeschüttelt und verdampft. Aus dem farblosen, nicht krystallisierten Rückstand (30 g) werden durch Anreiben mit 50-proc. Alkohol und zweimaliges Umkrystallisieren aus diesem 6,5 g Methylbase erhalten, die nach Schmelzp. (150—153°) und Mischschmelzpunkt identisch ist mit dem mit Diazomethan bzw. nach Rodionow erhaltenen Produkt.

Die Aufarbeitung der Mutterlaugen ist beim Methyldihydro-oxythebaon beschrieben.

Zur Darstellung des *Jodmethylats* werden 7,0 g Base mit überschüssigem Jodmethyl $1^1/_2$ Stunden im Bombenrohr

Digitized by Google

im Wasserbad erhitzt. Die Base geht in Lösung, nach kurzer Zeit scheidet sich das Jodmethylat als dunkles Öl ab. Man destilliert das überschüssige Jodmethyl aus dem Bombenrohr am Wasserbad ab, kratzt das festgewordene Jodmethylat heraus, trocknet im Hochvakuum und extrahiert mit 50 ccm trockenem Aceton aus der Hülse. Beim Stehen der Acetonlösung krystallisiert das Jodmetylat in kleinen, farblosen Prismen aus. 4,6 g vom Schmelzp. 206—208° unter Aufschäumen.

0,1036 g Subst.: 0,0510 g AgJ.

$C_{20}H_{28}O_4NJ$ (473,2) Ber. J 26,82 Gef. J 26,61.

des-N-Methyl-methyldihydro-oxythebainon (XIV).

4,8 g krystallisiertes Jodmethylat werden in 16 ccm Wasser gelöst, mit 10 ccm 4 n-Natronlauge versetzt und 10 Minuten gekocht. Die ölig abgeschiedene *des*-Base wird beim Verreiben mit wenig Äther krystallin. 3,3 g (95 Proc. d. Th.) vom Schmelzp. 131—133°. Beim Umkrystallisieren aus sehr wenig 50-proc. Alkohol steigt der Schmelzpunkt auf 133—135°.

3,762 mg Subst. (exsiccatortrocken): 9,53 mg CO_2, 2,68 mg H_2O.

$C_{20}H_{27}O_4N$ (345,3) Ber. C 69,52 H 7,88
Gef. „ 69,09 „ 7,97.

Die *des*-Base des Methyldihydro-oxythebainons ist gegen Mineralsäuren ebenso empfindlich wie diejenige des Dihydro-oxythebainons (vgl. weiter unten). Sie löst sich wie Thebain in konzentrierten Säuren mit tiefroter Farbe. Übergießt man sie mit 4 n-Salzsäure in der Kälte, so löst sie sich, wie schon Freund fand, mit schwach roter Farbe, die nach einigen Sekunden in Farblos umschlägt. Die Base ist dann völlig verändert. Auf Zusatz von Natronlauge fällt eine amorphe Base, die in der Natronlauge in sehr geringer Menge sich gelb auflöst, analog wie die entsprechende Verbindung aus *des*-N-Methyl-dihydro-oxythebainon sich tiefgelb in Alkali löst. Gegen Essigsäure ist die *des*-Base beständig; die Hydrierung wird daher in essigsaurer Lösung durchgeführt.

Das Jodmethylat bildet sich leicht, wenn 1,4 g *des*-Base in wenig Methanol mit Jodmethyl versetzt werden unter Selbsterwärmung. Es wird mit absolutem Äther als farbloses amorphes Pulver vom Schmelzp. 203—205° gefällt.

Digitized by Google

Es ist sehr schwer zur Krystallisation zu bringen. Es wurde in möglichst wenig trockenem Aceton heiß gelöst, mit etwas Tierkohle behandelt und die filtrierte Lösung auf ein kleines Volumen eingedampft. Beim Stehen und Reiben mit dem Glasstab kommen 0,8 g Jodmethylat in undeutlich krystallinen Krusten vom Schmelzp. 209° heraus. Es löst sich in heißem Eisessig mit tiefblauer Farbe; mit Alkali wird die Lösung braun, mit Säuren wieder blau.

Die Analyse mußte nach Carius durchgeführt werden, da beim Fällen der wäßrigen Lösung des Jodmethylats mit Silbernitrat unter Schwarzfärbung neben dem Jodsilber anscheinend noch sehr viel metallisches Silber ausfällt.

20,130 mg Subst.: 9,660 mg AgJ.

$C_{21}H_{30}O_4NJ$ (487,2) Ber. J 26,05 Gef. J 25,94.

Methyldihydro-oxythebaon (XV).

Das Jodmethylat des *des*-N-Methyl-methyldihydro-oxythebainons läßt sich durch $^1/_4$stündiges Kochen mit 4 n-Natronlauge leicht unter starker Trimethylaminentwicklung zum Neutralkörper abbauen, der zuerst ölig beim Abkühlen und Reiben rasch krystallin erstarrt und bei 85—88° schmilzt. Durch Umkrystallisieren aus 50-proc. Alkohol mit etwas Tierkohle steigt der Schmelzpunkt auf 87—89°. Feine Nadeln, die im Hochvakuum bei 60° konstant bleiben.

5,103 mg Subst.: 13,46 mg CO_2, 3,07 mg H_2O. — 0,1723 g Subst.: 0,2644 g AgJ.

$C_{18}H_{20}O_4$ (300,2)	Ber. C 71,96	H 6,72	OCH_3 20,66
	Gef. „ 71,94	„ 6,73	„ 20,13.

In größerer Menge wurde das Methyldihydro-oxythebaon aus den bei der Methylierung der 40 g Dihydro-oxy-thebainon mit Dimethylsulfat und Alkali erhaltenen Mutterlaugen gewonnen. Die Mutterlaugen von der Darstellung der 6,5 g Methylbase werden vereinigt, eingedampft, der Rückstand in Äther genommen, der Äther mit Essigsäure von allen Basen befreit, mit Soda entsäuert, getrocknet und verdampft. Der Rückstand (6,0 g) erstarrt restlos zu Krystallen vom Schmelzp. 85—88°. Aus Alkohol feine Nadeln vom konstanten Schmelzp. 87—89°; nach Schmelz-

Digitized by Google

punkt und Mischschmelzpunkt identisch mit dem eben beschriebenen Methyldihydro-oxythebaon.

Von Essigsäureanhydrid wird das Methyldihydro-oxythebaon nicht angegriffen. 0,2 g mit 1,5 ccm frisch destilliertem Essigsäureanhydrid 2 Stunden am Rückflußkühler gekocht, wurden nach dem Verdampfen des Essigsäureanhydrids im Vakuumexsiccator quantitativ mit dem Schmelzp. 85—87° (Mischprobe) nur verunreinigt durch eine Spur einer rötlichen Färbung wiedergewonnen.

Dihydro-des-N-Methyl-methyldihydro-oxythebainon (XVI).

4,0 g *des*-Base des Methyldihydro-oxythebainons werden in 40 ccm 10-proc. Essigsäure gelöst, mit 3 g krystallisiertem Natriumacetat, 15 ccm 1-proc. Palladiumchlorürlösung und 1,2 g Gummi arabicum in 15 ccm Wasser unter Wasserstoff geschüttelt. In 20 Minuten sind statt der für 1 Mol Wasserstoff berechneten 260 ccm 266 ccm aufgenommen. Man fällt mit Natronlauge, isoliert die hydrierte Base durch Ausäthern und krystallisiert sie aus Ligroin vom Siedep. 70—80° um. Große Krystalle vom Schmelzpunkt 83—85°.

4,109 mg Subst.: 10,43 mg CO_2, 2,98 mg H_2O.

$C_{20}H_{29}O_4N$ (347,2)	Ber.	C 69,11	H 8,42
	Gef.	„ 69,23	„ 8,13.

Das Jodmethylat bildet sich schon in der Kälte in methylalkoholischer Lösung aus den Komponenten. Es wird nach mehrstündigem Stehen durch absoluten Äther amorph gefällt (Schmelzp. 95—100°) und konnte nicht zur Krystallisation gebracht werden.

Methyltetrahydro-oxythebaon (XVII).

1. *Durch Hydrieren des Methyldihydro-oxythebaons.* 1,0 g Methyldihydro-oxythebaon werden in 10 ccm Eisessig mit 0,2 g Palladium unter Wasserstoff geschüttelt, wobei statt der für 1 Mol berechneten Menge von 71 ccm 86 ccm in 35 Minuten absorbiert werden. Dann kommt die Hydrierung zum Stillstand. Man filtriert vom Katalysator, verdampft den Eisessig im Vakuum, nimmt den Rückstand in

Digitized by Google

Äther auf, entsäuert mit Soda, trocknet und verdampft. Es bleiben 0,65 g eines hellen Harzes zurück, das beim Anreiben mit Gasolin (Siedep. 50—60°) krystallisiert. Schmelzpunkt des Rohprodukts 70—73°. Durch Umkrystallisieren aus Petroläther (Siedep. 75—85°) werden derbe Prismen vom Schmelzp. 74—76° erhalten. Zur Analyse wurde bei 60° im Vakuum getrocknet.

4,189 mg Subst.: 10,99 mg CO_2, 2,72 mg H_2O.

$C_{18}H_{22}O_4$ (302,2)	Ber. C 71,48	H 7,34
	Gef. „ 71,55	„ 7,27.

2. *Durch Hofmannschen Abbau des Jodmethylats des Dihydro-des-N-Methyl-methyldihydro-oxythebainons.* 2,9 g des Jodmethylats werden in Wasser gelöst, mit dem gleichen Volumen 30-proc. Natronlauge versetzt und 12 Minuten gekocht. Das entweichende Trimethylamin wird in Salzsäure aufgefangen. Der Kolbeninhalt, aus dem sich der Neutralkörper als Öl abgeschieden hat, wird mit Salzsäure angesäuert, die wäßrige Lösung von dem Öl abgegossen, mit Wasser nachgewaschen und das Öl samt dem Gefäß im Exsiccator getrocknet. Durch einmaliges Umkrystallisieren aus wenig Petroläther (Siedep. 70—80°) werden 1,6 g (= 90 Proc. d. Th.) reines Methyltetrahydro-oxythebaon vom Schmelzp. 74—76° (Mischprobe mit dem durch Hydrieren erhaltenen Körper) gewonnen. Die salzsaure Lösung des Trimethylamins wird am Wasserbad eingedampft, der Rückstand ins Golddoppelsalz verwandelt, das aus Alkohol in großen Krystallen vom Schmelzp. 246—247° krystallisiert.

0,1130 g Subst.: 0,0558 g Au.

$C_3H_9N.H_2AuCl_4$	Ber. Au 49,41	Gef. Au 49,38.

Verhalten des des-N-Methyl-dihydro-oxythebainons gegen Säuren.

Schon Freund hat angegeben, daß die Base in Säuren mit roter Farbe löslich ist, die nach kurzem Stehen in farblos umschlägt. Es zeigte sich, daß eine neue Base entstanden war, die sich zum Unterschied vom Ausgangsmaterial mit intensiv gelber Farbe in Alkali löst und in dieser Lösung sehr rasch durch den Luftsauerstoff in

Digitized by Google

schwarzgrüne Oxydationsprodukte übergeführt wird, während das *des*-N-Methyl-dihydro-oxythebainon in seiner farblosen alkalischen Lösung weitgehend stabil gegen Luftsauerstoff ist. Es gelingt die neue Base in Form ihres Chlorhydrats oder besser in Form des etwas schwerer löslichen Bromhydrats zu isolieren. Sie ist um 1 H_2O ärmer als das Ausgangsmaterial.

2,0 g *des*-Base (Schmelzp. 239—240°) werden mit 8,7 ccm 4 n-Bromwasserstoffsäure versetzt. Die Base löst sich unter leichter Rotfärbung, dann kommen sofort Krystalle aus der farblos gewordenen Lösung. Sie werden nach kurzem Stehen in Eis abgesaugt, und mit wenig Wasser nachgewaschen. Aus Wasser krystallisiert das bei 205—210° schmelzende Rohprodukt in feinen Nadeln vom Schmelzpunkt 224—227° (1,7 g), der bei nochmaligem Umkrystallisieren auf 230—231° steigt. Mit dem Wasser darf jedesmal nur kurz gekocht werden, da sonst unter Dunkelfärbung Zersetzung eintritt. Bei 100° im Hochvakuum ist das Bromhydrat konstant.

21,220 mg Subst.: 44,390 mg CO_2, 11,765 mg H_2O.

$C_{19}H_{23}O_3N.HBr$ (394,1)	Ber. C 57,85	H 6,14
	Gef. „ 57,05	„ 6,20.

Da das Bromhydrat der um 1 H_2O reicheren Verbindung $C_{19}H_{25}O_4N$ C 55,3 und H 6,3 verlangen würde, so ist kein Zweifel, daß in dem allerdings anscheinend noch nicht ganz rein vorliegenden Bromhydrat ein Wasserabspaltungsprodukt vorliegt. Das folgt auch aus der Aufnahme von 2 Mol Wasserstoff bei der katalytischen Hydrierung.

1,0 g Bromhydrat (Schmelzp. 224—227°) werden in 15 ccm Wasser gelöst, mit 5 ccm 0,6-proc. Palladiumchlorürlösung und etwa 1 g frisch gefälltem Bariumsulfat versetzt und unter Wasserstoff geschüttelt, wobei in 1 Stunde statt der für 2 Mol H_2 berechneten 113 ccm 108 ccm aufgenommen werden. Man filtriert vom Katalysator, fällt mit Ammoniak die Base, nimmt sie in Äther, entfernt eine rötliche Färbung durch Adsorption an Tierkohle, trocknet mit Pottasche

Digitized by Google

und verdampft. Der krystallisierte Rückstand (0,6 g, die bei 120° sintern, bei 126—132° schmelzen) wird aus viel Ligroin und dann noch zweimal aus wenig 50-proc. Methanol umkrystallisiert und schmilzt dann ziemlich scharf bei 135° bis 137°. Er enthält noch eine tiefblaue Verunreinigung, die sich auch mit Tierkohle nicht entfernen ließ, und gibt mit dem von Wieland und Kotake dargestellten Dihydro-*des*-N-Methyl-dihydrothebainon vom gleichen Schmelzpunkt[1]) eine kleine, aber deutliche Schmelzpunktsdepression auf 130°.

Bestimmung der aktiven Wasserstoffatome nach Zerewitinoff in den Neutralkörpern und des-Basen der Oxykodeinonreihe.

Die Bestimmungen wurden in Anisol als Lösungsmittel durchgeführt. Die Grignardlösung wurde aus 10 g Jodmethyl, 2,5 g Magnesium und 50 ccm Anisol (über Natrium destilliert und aufbewahrt) unter Zusatz von einigen Jodkrystallen bereitet. Man erwärmt zum Schluß noch 1 Stunde auf dem Wasserbad und destilliert dann das überschüssige Jodmethyl am absteigenden Kühler ab. Für jede Bestimmung wurden 5—7 ccm der Grignardlösung verwandt. Es erwies sich bei der großen Autoxydierbarkeit des Methylmagnesiumjodids im Anisol als nötig, in einer Stickstoffatmosphäre zu arbeiten; vor jeder Bestimmung wurde daher 3 Minuten lang trockner Stickstoff durch das Reaktionsgefäß geleitet. Die Bestimmung selbst wurde nach Zerewitinoffs Angaben durchgeführt. Die in der Kälte beim Zusammenbringen der Lösungen entwickelte und bestimmte Methanmenge blieb auch nach dem Erwärmen des Reaktionsgefässes (auf 75°, 3 Minuten lang) und Wiederabkühlen in allen Fällen praktisch dieselbe. Zwei Blindversuche mit je 7 ccm Grignardlösung ergaben eine scheinbare Methanmenge von 2,8 bzw. 3,4 ccm; zwei weitere Blindversuche ergaben ebenfalls eine Gasmenge von je etwa 3 ccm. Die Ergebnisse der Bestimmungen sind in der Tabelle zusammengestellt. Alle Volumangaben sind korrigiert; die Substanzen wurden vor der Bestimmung bei erhöhter Temperatur im Vakuum konstant getrocknet, wobei nur unerhebliche Gewichtsabnahme eintrat.

Man sieht, daß die Neutralkörper nicht mehr Gas geben als in den Blindversuchen erhalten wird. Ein Hydroxyl ist in ihnen sicher nicht vorhanden. Das Oxim des Di-

[1]) Auch wir haben wie R. S. Cahn, Soc. 127, 2562 (1926) bei der Hydrierung des *des*-N-Methyl-dihydrothebains nach Wielands Vorschrift das Dihydro-*des*-N-Methyl-dihydrothebainon mit dem Schmelzpunkt 136—137° und nicht 154—156°, wie W. u. K. angeben, erhalten.

Digitized by Google

	g Subst.	ccm CH_4 ber. für 1 akt. H	ccm CH_4 gef. (korr.)	akt. H
Dihydro-oxycodeon	0,1446	11,4	3,5	÷
„ „ *-oxim* . .	0,1431	11,0	13,0	1,2
	0,1066	9,2	10,7	1,2
Methyldihydro-oxythebaon . .	0,1517	11,4	2,7	÷
des-N-Methyl-dihydro-oxy-kodeinon	0,1570	10,7	21,4	2,0
Dihydro-des-N-Methyl-dihydro-oxykodeinon	0,1397	9,7	20,5	2,1
des-N-Methyl-methyldihydro-oxythebainon	0,1530	9,9	13,2	1,3
Dihydro-des-N-Methyl-methyldi-hydro-oxythebainon . . .	0,1390	9,0	18,2	2,0

hydro-oxykodeons gibt nur ein aktives Wasserstoffatom (aus der Oximgruppe), während es bei der Anwesenheit eines Hydroxyls zwei geben müßte. In den *des*-Basen ist dagegen das freie Hydroxyl ohne weiteres nachweisbar. Auffallend ist allerdings, daß fast alle *des*-Basen statt des zu erwartenden einen, zwei aktive Wasserstoffatome geben, was vielleicht so zu verstehen ist, daß bei der Einwirkung der Grignardlösung das Hydroxyl als Wasser abgespalten wird, das dann natürlich zwei aktive Wasserstoffatome liefert. Ein Reagieren der Ketogruppe in der Enolform, das an sich auch möglich wäre, ist deswegen wenig wahrscheinlich, weil diese Ketogruppe in den Neutralkörpern keinen aktiven Wasserstoff liefert.

Der Firma C. H. Boehringer Sohn in Niederingelheim a. Rh. bin ich für die Überlassung des kostbaren Ausgangsmaterials zu großem Danke verpflichtet.

Digitized by Google

Über eine neue Porphyrinsynthese, Oxydation von Porphyrinen und einige kleinere Beobachtungen[1]);

von *Hans Fischer*, *Paul Halbig* und *Bruno Walach*.

Mit 5 Figuren im Text.

[Aus dem organisch-chemischen Institut der Technischen Hochschule, München.]

(Eingelaufen am 21. Januar 1927.)

Gebromte Dipyrrylmethene geben unter verschiedenartigen Bedingungen Porphyrine. Wesentlich scheint hierbei die Stellung eines Bromatoms im Kern, wie folgende Formel I zeigt.

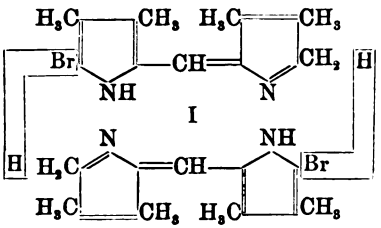
Die Porphyrinbildung wird dann durch Zusammentritt von zwei Methenmolekülen bewirkt, derart, daß Methylgruppe und Bromatom miteinander in Reaktion treten unter Bromwasserstoffabspaltung, wobei die Reaktion entweder innerhalb je eines Methenmoleküls sich abspielen kann und dann sekundäre oxydative Kondensation zweier Moleküle zum indigoid formulierten Porphyrin erfolgt[2]) oder es tritt Bromwasserstoffabspaltung zwischen 2 Mol. des Methens I ein und es entsteht ein Sechszehnring mit zwei Methin- und zwei Methylengruppen. Letztere beide müssen dann unter Dehydrierung in Methingruppen übergehen und wir haben dann die Küstersche Porphyrinformel vor uns. Hiernach lag es nahe, zweifach gebromte Methene gemäß II

---

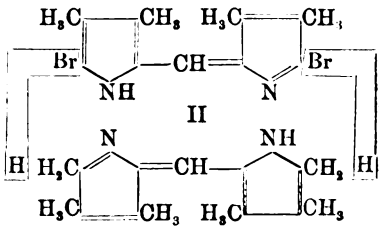
[1]) IX. Mitteilung über Porphyrinsynthesen.

[2]) Diese Formulierung ist A. 448, 183 (1926) ausführlich wiedergegeben und wir geben deshalb in dieser Arbeit die Umsetzungen nach der Küsterschen Formulierung. Welche der beiden Formeln — eventuell käme auch die mit zwei Neunringen in Betracht — die richtige ist, zu entscheiden, dafür reicht das experimentelle Material noch nicht aus. Auch fehlt noch der exakte Konstitutionsbeweis für die gebromten Methene; hiermit sind wir zurzeit beschäftigt.

Digitized by Google



I



II

mit Dipyrrylmethenen mit zwei α-ständigen Methylgruppen der analogen Reaktion zu unterziehen. Erprobt haben wir die Reaktion zunächst, um neuerdings *Octamethylporphin* zu gewinnen. Als Ausgangsmaterial diente das in der VII. Mitteilung über halogenierte Pyrrole[1]) beschriebene (3,4-Dimethyl-5-brompyrryl-3,4-dimethyl-5-brompyrrolenyl)-methen, das wir mit dem Methen des Trimethylpyrrols in Reaktion brachten. Die Reaktion trat in dem vorausgesehenen Sinne ein und es wurde in relativ guter Ausbeute Octamethylporphin erhalten.

Mit dieser Synthese liegt eine wesentliche Erweiterung der Porphyrinsynthesen vor, denn offensichtlich besteht die Möglichkeit zu mannigfacher Variation. Einmal können zahlreiche zweifach in α-Stellung gebromte Methene der Pyrrole verwandt werden, und damit sind beliebige zweifach methylierte Dipyrrylmethene kondensierbar.

Wir haben das oben angegebene Methen II mit einer Reihe von methylierten Dipyrrylmethenen in Reaktion gebracht und überall Porphyrinbildung beobachtet. Zunächst wurde Methen II mit dem Methen aus Kryptopyrrol in Reaktion gebracht und so das schön krystallisierende *Hexamethyl-diäthylporphin* gewonnen. Dies erwies sich bemerkenswerterweise wieder spektroskopisch identisch mit Octamethylporphin.

Wir haben dann weiter *Heptamethyl-mono-äthyl-*, *Heptamethyl- und Hexamethyl-monoäthyl-porphin* in geringer Menge erhalten, aber noch nicht durch die Analyse und den Abbau identifiziert.

Natürlich werden noch weitere Methene der gleichen

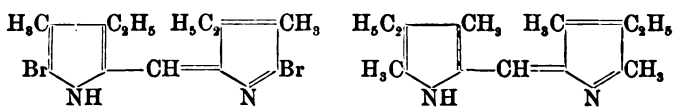
[1]) A. **450**, 114 (1926).

Digitized by Google

Reaktion unterzogen. Mitteilung hierüber erfolgt demnächst. Negative Reste in der β-Stellung, insbesondere Carbäthoxygruppen hindern die Porphyrinbildung, wie wir schon früher gefunden haben und dieselben Erfahrungen haben wir auch jetzt wieder gemacht.

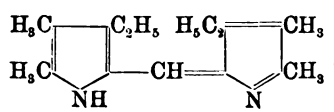
Bei Verwendung von in β-Stellung carbäthoxylierten Dipyrrylmethenen zur Porphyrinsynthese wurde nur in minimaler Ausbeute Porphyrinbildung erzielt. Diese war so gering, daß es nicht ausgeschlossen erscheint, daß gar kein carbäthoxyliertes Porphin vorliegt, sondern Abspaltung der Carbäthoxyreste eingetreten ist. Diese Versuche müssen noch genauer durchgearbeitet werden und wir werden dann auf diese Fragen noch eingehend zurückkommen.

Wir haben dann weiter das zweifach gebromte Methen der Konstitution III erhalten aus der bereits früher beschriebenen Kryptopyrol-methandicarbonsäure[1]) durch Bromierung, und einerseits mit dem *Methen des Kryptopyrrols* (IV),



III

IV



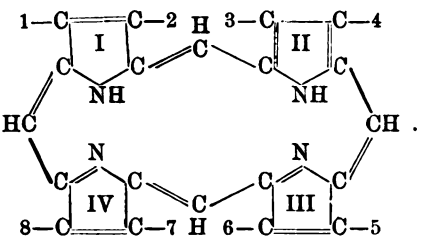
V

andererseits mit dem *Methen des Hämopyrrols* (V) umgesetzt. Hämopyrrol- und Kryptopyrrolmethen unterscheiden sich dadurch, daß beim Hämopyrrolmethen die Äthylreste der Methingruppe benachbart stehen, während beim Kryptopyrrolmethen es die Methylgruppen sind. Die entstehenden Porphine müssen also verschieden sein. Natürlich sind hier noch mancherlei Umsetzungen möglich, z. B. mit dem Methen aus Kryptopyrrolaldehyd und Kryptopyrrolcarbonsäure, die in einer Untersuchung mit Herrn Grossel-

[1]) A. 448, 199 (1926).

Digitized by Google

finger zu einem krystallisierten, dem Phylloporphyrin in seinen Eigenschaften recht ähnlichen Körper geführt hat. Es ist selbstverständlich, daß alle Kombinationsmöglichkeiten der alkylierten Pyrrole und der Pyrrolcarbonsäuren herangezogen und die Porphyrine hieraus eingehend untersucht werden.[1]) Der übersichtlichen Nomenklatur halber numerieren wir im Porphingerüst die vier Pyrrolkerne mit I, II, III, IV.



Die Substituenten, einerlei, welche Formulierung man auch annimmt, können nur in β-Stellung eintreten und deshalb ist es nur noch notwendig, die β-Stellungen zu bezeichnen, wobei man entweder die Substituenten jedes einzelnen Pyrrolkerns für sich anzugeben oder einfacher die β-Substituenten fortlaufend zu numerieren hat mit 1, 2 bis 8, wie das angegebene Schema es zeigt. Für die indigoide Formulierung gilt dieselbe Nomenklatur, nur sind hier natürlich mehr Isomere möglich und wir sehen in dieser Arbeit davon ab, hierauf des Näheren einzugehen.

In den Methingruppen ist nach unseren bisherigen Erfahrungen nur Substitution durch Halogene möglich, jedoch werden die Versuche, Alkylreste einzuführen, fortgeführt und ebenso die Porphyrinbildung mit einseitig N-methylierten Dipyrrylmethenen.

Nach dieser Bezeichnung muß dann im ersten Falle mit Hämopyrrolmethen ein 1,4,5,8-Tetramethyl-2,3,6,7-tetraäthylporphin entstehen, während im zweiten Fall (mit Kryptomethen) ein 1,4,6,7-Tetramethyl-2,3,5,8-tetraäthylporphin re-

[1]) Anmerkung bei der Korrektur: Diese Synthesen werden über die Konstitution des Hämins wohl die Entscheidung bringen, wie als Erwiderung auf die Ausführungen W. Küsters (H. 163, S. 267) bemerkt sei.

Digitized by Google

sultiert. Bei den alkylierten Porphinen nun ist die Unterscheidung mit chemischen und physikalischen Methoden vorläufig sehr schwer. Daran ändert auch die Heranziehung der komplexen Kupfer- und Eisensalze wenig. Insbesondere ist kein Schmelzpunkt vorhanden, der für die Porphyrine charakteristisch wäre und durch etwaige Schmelzpunktsdepression dann die Verschiedenheit beweisen würde. Wir sind bei der Unterscheidung hauptsächlich auf krystallographische Untersuchung angewiesen. Herrn Professor Steinmetz verdanken wir diese wieder und er hat festgestellt, daß das Kondensationsprodukt aus Hämopyrrolmethen mit dem Dibromkörper III identisch ist mit Isoätioporphyrin, während das Kryptopyrrolmethen-Kondensationsprodukt ein neues Ätioporphyrin in guter Übereinstimmung mit der Theorie vorstellt. Viel bessere Unterscheidungsmöglichkeiten sind bei den Porphinpropionsäuren vorhanden, die besonders wichtig sind, wenn sie sich vom Blutfarbstoff ableiten und die in Form ihrer Ester scharfe Schmelzpunkte haben. In der IV. Abhandlung[1]) über Porphyrinsynthesen haben wir die Synthese des Iso-mesoporphyrins, hervorgegangen aus dem carboxylierten Methan des Kryptopyrrols und dem der Kryptopyrrolcarbonsäure beschrieben und nach dieser Synthese muß dieses Iso-mesoporphyrin ein 1,4,5,8-Tetramethyl-2,3-diäthyl-6,7-dipropionsäureporphin sein.

Dieses haben wir nochmals nach der seinerzeitigen Vorschrift dargestellt, nur mit dem Unterschied, daß das im *Hauptversuch* zuletzt vorgenommene Erhitzen unterlassen wurde, weil so der Einwand möglich war, daß das entstandene Iso-mesoporphyrin möglicherweise ein Gemisch sei, weil beim Erhitzen der Methane mit Eisessig eine Spaltung erfolgt und aus den Spaltprodukten dann ja entsprechend unseren Beobachtungen wieder sekundär Porphyrin entstehen könnte. Die bei niederer Temperatur durchgeführte Synthese ergab jedoch ein mit dem früher erhaltenen absolut übereinstimmendes Präparat. — Auch die Synthese des Iso-ätioporphyrins mit Kryptomethandicarbonsäure haben wir mit Ameisensäure bei niederer Temperatur wiederholt und auch hierbei ein mit dem bereits beschriebenen Iso-ätioporphyrin übereinstimmendes Präparat erhalten. Nach Küster formuliert, müßte

[1]) A. 450, 151 (1926).

Digitized by Google

die Reaktion über das in beiden α-Stellungen decarboxylierte „Methan" verlaufen und der Ringschluß würde durch die Ameisensäure herbeigeführt. Allerdings haben die quantitativen Kohlensäurebestimmungen bis jetzt nur $1^1/_2$ Mol. Kohlendioxyd ergeben. Diese sollen jedoch bei weiteren Porphyrinen, bei denen die Synthese glatter verläuft, vorgenommen werden. Die Triebkraft der Reaktion müßte dann in der Tendenz zur Bildung des Sechszehnringes erblickt werden und wenn das Acetonpyrrol wirklich die Konstitution hat, die ihm Tschelinzew[1]) zuschreibt, hätte A. v. Baeyer[2]) zum erstenmal auf synthetischem Wege ein Derivat des Tetrahydroporphins, ein „Octamethylporphinogen" in Händen gehabt. Im Sinne des Sechszehnringes könnte auch die jüngst erwähnte Tatsache der Porphyrinbildung aus dem Aldehyd der Opsopyrrolcarbonsäure[3]) gedeutet werden. Dagegen ist jedoch einzuwenden, daß der α-Pyrrolaldehyd sich unzersetzt destillieren läßt. Porphyrinbildung tritt hierbei nicht ein.

Bei der Küsterschen Formulierung ist schwer der große Widerstand, den negative β-Substituenten der Porphyrinbildung entgegensetzen, verständlich.

Daß im Gallenfarbstoff, der aus dem Blutfarbstoff ja sehr leicht hervorgeht, eine Brücke C=C vorhanden ist, halten wir auch für ziemlich sicher. Bei Annahme der Küsterschen Formulierung könnten die vier Pyrrolkerne kaum in einer Ebene liegen, da sonst die zahlreichen Isomerien schwer erklärlich sind. Die calorimetrische Bestimmung der verschiedenen Porphyrine soll demnächst durchgeführt werden und das Resultat dieser Bestimmungen muß zeigen, ob einzelne Isomere verschiedenen Energiegehalt besitzen.

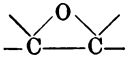
Ein Körper dieser Konstitution mußte entstehen, wenn das zweifach gebromte Methen aus Kryptopyrrol mit dem Methen aus Hämopyrrolcarbonsäure umgesetzt wird. In der Tat erhielten wir bei dieser Synthese reines Iso-mesoporphyrin. Schmelz- und Mischschmelzpunkt ergaben Übereinstimmung. Nach diesem Ergebnis scheinen Umlagerungen bei diesen Synthesen weniger zu befürchten sein; wir wollen jedoch das Resultat noch weiterer Versuche abwarten, bevor wir definitive Schlüsse für die Struktur des Porphinkerns ziehen. Es könnte ja auch ein Sechszehnring als Zwischenprodukt zur „indigoiden Formel" oder einer mit zwei Neunringen eintreten.

Wir haben dann weiter Octamethyl-porphin und Isoätioporphyrin in konz. Schwefelsäure mit Wasserstoffsuper-

[1]) C. 1922 III, 1295/96. [2]) B. 19, 2184 (1886).
[3]) B. 60, 377 (1927).

Digitized by Google

oxyd oxydiert, ursprünglich zu dem Zwecke der vollständigen Oxydation. Wir beobachteten dabei, daß zunächst Grünfärbung mit charakteristischem Spektrum auftritt und unterbrachen deshalb den Versuch in diesem Stadium. Es gelang nun, in beiden Fällen ein Oxydationsprodukt in krystallisiertem Zustand abzuscheiden, wenn auch vorläufig noch in geringer Ausbeute. Nach der Analyse handelt es sich bei beiden Körpern um den Eintritt von einem Sauerstoffatom. Spektroskopisch sind beide Oxydationskörper sehr ähnlich, der aus Iso-ätioporphyrin hat zwei Streifen mehr, jedoch sind diese möglicherweise durch eine Verunreinigung bedingt. Daß gerade nur ein Sauerstoffatom eintritt, läßt sich gut mit der indigoiden Formel, schwer mit der Küsterschen Formulierung erklären. Ein Eintritt des Sauerstoffs in die β-Stellung ist wohl ausgeschlossen, da bei der energischen Oxydation ja Dimethylmaleinimid bzw. Methyläthylmaleinimid auftritt und auch bei der Oxydation anderer Porphyrine bis jetzt niemals Sauerstoff in die β-Stellung eingetreten ist. Es bleibt also nur die α-Stellung übrig und hier sind nach der Küsterschen Formulierung vier einander völlig gleichwertige Methingruppen vorhanden. Die indigoide Formulierung dagegen enthält eine Brücke C=C und hier könnte wohl 1 Atom Sauerstoff entsprechend dem Schema



eingetreten sein.

Interessant ist das spektroskopische Verhalten des neuen Körpers. Im Rot tritt eine intensive Absorption ein, ähnlich wie dies bei den Chlorophyllderivaten zu beobachten ist und die weitere Untersuchung muß zeigen, ob Beziehungen zur Chlorophyllreihe bestehen. Selbstverständlich wird das neue Oxydationsverfahren auf alle synthetischen und analytischen Porphyrine ausgedehnt und nach Vorliegen von mehr experimentellem Material werden dann wohl weitere Anhaltspunkte für die Konstitution des Porphinkerns gewonnen werden, in der Voraussetzung, daß keine Spaltung des Moleküls eingetreten ist, was jedoch

Digitized by Google

nach den Eigenschaften der Körper sehr unwahrscheinlich ist.

Iso-ätioporphyrin untersuchten wir weiter auf sein Verhalten gegen Sonnenlicht und Licht der künstlichen Höhensonne. Sonnenlicht erwies sich als viel wirksamer, wie wir dies auch früher schon bei Tierversuchen feststellen konnten.[1]) Bei entsprechend langer Belichtung und Anwesenheit von Sauerstoff erfolgte ein totaler Abbau und wir konnten *Methyläthylmaleinimid* in krystallisiertem Zustand identifizieren. Methyläthylmaleinimid wirkt nun stark narkotisch und mit einiger Phantasie könnte man sich vorstellen, daß der akute „Lichttod" bei durch Porphyrine sensibilisierten Tieren durch Entstehen ähnlicher Körper bedingt sei.

Von besonderem Interesse mußte das von Brom befreite Methen bzw. Methan aus III sein und wir versuchten es zunächst durch Decarboxylieren der Kryptopyrrolmethandicarbonsäure zu gewinnen (Versuche, es durch katalytische Hydrierung aus dem oben beschriebenen Dibrommethen zu isolieren, sind im Gange).

Die direkte Schmelze ergibt Porphyrin, wie schon früher mitgeteilt, deshalb erhitzten wir im Druckrohr mit 20-proc. Natronlauge auf 180° und erhielten auch hier in geringer Ausbeute Iso-ätioporphyrin. Diese Reaktion erscheint bemerkenswert, weil sie zeigt, daß auch unter Alkalieinwirkung unter ähnlichen Bedingungen, wie die Chlorophyllporphyrine entstehen, hier Porphyrinbildung eintritt. Die geringe Ausbeute spricht jedoch nicht dafür, daß beim Chlorophyll etwa auch aus durch Alkalieinwirkung intermediär gebildeten Pyrrolmethen-dicarbonsäuren in ähnlicher Reaktion die Porphyrine sich bilden, denn die Ausbeute an diesen ist beim alkalischen Abbau aus Chlorophyll relativ gut. Mit Sicherheit ist jedoch bei unserem Versuch die Decarboxylierung nachgewiesen und wir destillierten deshalb die Dicarbonsäure mit 5-proc. Natronlauge bei 100°. In dem Maße, wie das Wasser abdestilliert, geht mit Wasserdampf eine geringe Menge eines bei 56° schmelzenden Körpers über, der nach seinen Eigenschaften (mit Eisessig,

[1]) B. 47, 2025 (1914); H. 97, 123 (1916).

Digitized by Google

Ameisensäure und Formaldehyd unter Zusatz von Salzsäure Porphyrinbildung) und Analyse mit ziemlicher Sicherheit das gesuchte Methan mit zwei freien Methingruppen ist. Die schlechte Ausbeute hat vorläufig eine eingehende Untersuchung verhindert.

Bei der Kryptopyrrolmethan-dicarbonsäure hatten wir bei der Einwirkung von Eisessig Opsopyrrol, d. i. β,β'-Methyl-äthylpyrrol, und Iso-ätioporphyrin erhalten. Deshalb unterwarfen wir die Tetramethyl-dipyrrylmethan-dicarbonsäure der gleichen Reaktion. Hierbei entstand mit etwa 25 Proc. Ausbeute *Octamethylporphin*, auffallenderweise aber kein β,β'-Dimethylpyrrol, dagegen überraschenderweise *2,3,4-Trimethyl-5-acetylpyrrol*. Offenbar muß intermediär bei der Reaktion Trimethylpyrrol, das sekundär acetyliert wurde, entstanden sein, wahrscheinlich ist das Methan an der Methylenbindung auseinandergegangen und das entstandene Radikal (β,β'-Dimethyl-pyrryl-methyl) hat den fehlenden Wasserstoff der Reaktionsmasse entzogen, Beobachtungen, wie sie von Wieland und seinen Schülern ja des öfteren beim Auftreten von Radikalen gemacht wurden. Das Radikal des β,β'-Dimethylpyrrols wäre dann das Ausgangsmaterial für das Octamethylporphin, dessen fehlende Kohlenstoffatome wahrscheinlich aus dem zugrunde gegangenen Wasserstoffspender stammen. Möglich wäre auch der direkte Übergang von β,β'-Dimethyl-pyrryl-α-methyl in die Leukoverbindung des Porphyrins, die den Wasserstoff unter Porphyrinbildung für das eben erwähnte Trimethylpyrrol liefern könnte. In letzterem Fall sollte dann eigentlich β,β'-Dimethylpyrrol auftreten, was wir jedoch nicht gefunden haben. Die interessante Reaktion selbst soll bei Gelegenheit einer eingehenden Untersuchung unterzogen werden. Vorläufig gab sie uns Veranlassung, die Acetylierung des Trimethylpyrrols und anderer trisubstituierter Pyrrole mit Hilfe von Eisessig zu untersuchen. In der Tat gab Trimethylpyrrol beim Kochen mit Eisessig in guter Ausbeute 2,3,4-Trimethyl-5-acetylpyrrol (worüber wir einigermaßen erstaunt waren, da wir erst vor kurzem[1]) den

[1]) A. **450**, 109 (1926).

Digitized by Google

Acetylrest mit Hilfe von Acetonitril und Chlorwasserstoff in Trimethylpyrrol nicht einführen konnten) und wir benutzten die Tatsache der leichten Acetylierung dann, um eine neue Trennungsmethode der tri- und tetrasubstituierten Basen aus dem Hämopyrrolgemisch zu versuchen. In der Tat kann man die Scheidung so leicht vollziehen, man braucht nur das Hämopyrrolbasengemisch einige Stunden mit Eisessig zu kochen und dann mit Wasserdampf zu destillieren, um schon im Kühler bei der Wasserdampfdestillation das Phyllopyrrol beobachten zu können.

2,3,4-Trimethyl-5-acetylpyrrol unterwarfen wir noch der Reduktion mit Eisessig–Jodwasserstoff, weil immerhin die Möglichkeit vorhanden war, daß der Acetylrest in α-Stellung zum Äthylrest reduziert würde und im Fall des positiven Ergebnisses könnte damit eine Quelle für die Pilotysche Xanthopyrrolcarbonsäure erschlossen sein. Der Versuch ergab jedoch ein negatives Resultat; es wurde lediglich der Acetylrest abgespalten und wir erhielten das schön krystallisierende Trimethylpyrrol eindeutig zurück.

Weiter beschreiben wir noch kurz das *Methen* aus *Kryptopyrrol-aldehyd* und *2,4-Dimethyl-3-carbäthoxypyrrol*, sowie das aus *2-Formyl-3,5-dimethyl-4-carbäthoxypyrrol* und 2,4-Dimethylpyrrol, welche zwecks Darstellung von Porphyrinen synthetisiert wurden.

Dieser Abhandlung sind fünf Figuren beigegeben, welche eine Reihe spektrographischer Aufnahmen von Porphyrinen wiedergeben, die Herr Dr. Pützer aufgenommen hat. Aus den Figuren S. 301 u. 302 kann man deutlich die außerordentliche spektroskopische Ähnlichkeit bzw. Übereinstimmung zahlreicher Porphyrine erkennen, auf die wir schon des öfteren hingewiesen haben. Vielleicht ist es durch Heranziehung des ultravioletten Spektrums noch möglich, Differenzierungen zu treffen. Stärker abweichend im spektroskopischen Befund ist nur der Protoester. Offenbar bewirken die ungesättigten Seitenketten die Verschiebung. Auffallend ist auch die außerordentliche Ähnlichkeit im spektroskopischen Befund der beiden Oxydationskörper. Bei dem aus Ätioporphyrin kommen noch zwei Streifen im

Digitized by Google

Rot hinzu, die auf den Figuren nur andeutungsweise zu erkennen sind; möglicherweise sind diese aber auch durch einen zweiten Körper bedingt. Bei Aufnahme 26—31 ist die Belichtungszeit variiert und daher die Differenzen. Bei Aufnahme 13—18 trat teilweise Krystallisation der Porphyrine ein und daher die verschiedene Intensität. Auf die Wiedergabe der Wellenlängen wurde verzichtet, weil es sich ja lediglich darum handelt, die außerordentliche Ähnlichkeit der Spektren zu demonstrieren. Die Wellenlängenzahlen selbst für die Porphyrine sind ja ohne weiteres aus unseren Veröffentlichungen zu entnehmen.

Im Zusammenhang mit dieser Untersuchung veröffentlichen wir noch einige Versuchsresultate, die mit den Herren M. Schuberth und A. Ossenbrunner schon vor längerer Zeit gewonnen wurden.

Zunächst geben wir eine verbesserte Darstellung des *Kryptopyrrolaldehyds* an, wie sie in letzter Zeit sich als zweckmäßig erwiesen hat. Wir isolieren neuerdings das Aldimin nicht mehr, sondern verarbeiten direkt das Blausäureeinwirkungsprodukt des Kryptopyrrols auf Aldehyd und erzielen so Ausbeuten bis zu 90 Proc. Der Aldehyd ist ausgezeichnet durch ein schön krystallisierendes Aldazin, auch kondensiert er sich mit Hippursäure zum Azlacton, ebenso mit Cyanessigester und Oxindol. Weiter wurde das schon früher beschriebene Aldoxim nach bekannten Methoden in das schön krystallisierende Nitril übergeführt. Kryptopyrrol reagiert auch ebenso wie Dimethylpyrrol mit Cyankohlensäureester zum entsprechenden Glyoxylsäureester, der verseifbar ist zur freien Glyoxylsäure. Beide Körper sollen noch einer eingehenden Untersuchung unterzogen werden.

In früheren Untersuchungen haben wir als Nebenprodukt bei der Aldehydbildung ein Bis-(2,4-dimethyl-3-äthyl-pyrryl)-methylamin[1]) beschrieben. Nach den neueren Analysen hat der Körper nicht diese Zusammensetzung,

[1]) B. 57, 610 (1924).

Digitized by Google

sondern besitzt ein Kohlenstoffatom mehr. Die Untersuchung wird zurzeit fortgesetzt und es soll demnächst näher darüber berichtet werden.

Das Methen des Kryptopyrrols kann durch direkte Einwirkung von Blausäure und Chlorwasserstoff als Chlorhydrat abgeschieden werden; noch bequemer ist die Einwirkung von Ameisensäure auf Kryptopyrrol und Abscheidung mit Hilfe von Überchlorsäure. Sulfat, Bromhydrat, arsensaures Salz krystallisieren gut, ebenso das Pikrat. Auch Sublimat gibt mit ihm eine schöne Fällung.

Von *Komplexsalzen* wurde *Nickel-*, *Kobalt-*, *Kupfer-* und *Zinksalz* dargestellt, auch ein *Ferrosalz* ist gewinnbar, das jedoch durch große Unbeständigkeit ausgezeichnet ist. Reduktion und Oxydation des Methens haben wir durchgeführt. Gegen Natriumamalgam ist das Methen beständig, durch Zinkstaub–Eisessig wird es zu Kryptopyrrol aufgespalten. Die Chromsäureoxydation ergibt *Methyläthylmaleinimid*, die mit Salpetersäure verläuft ebenso in Übereinstimmung mit den Oxydationsergebnissen beim Mesobilirubin.

Bemerkenswert verlief die Umsetzung mit Arsensäure. Wir erhielten dabei, wenn auch in schlechter Ausbeute, Di-kryptopyrryl-methen, und es ist möglich, daß die Reaktion unter intermediärer Bildung des Aldehyds des Opsopyrrols verläuft, der dann die Formylgruppe zur Bildung des Methens hergeben muß.

Versuche.

Octamethylporphin durch Erhitzen von 1 Mol. Bis-(3,4,5-Trimethylpyrryl)-methen-chlorhydrat (A) mit 1 Mol. Bis-(2-brom-3,4-dimethylpyrryl)-methen-bromhydrat (B) mit Eisessig auf 200°.

I. 0,5 g B wurden mit 0,3 g A und 30 ccm Eisessig im Einschlußrohr 3 Stunden auf 205° erhitzt.

II. 0,15 g B mit 0,1 g A und 20 ccm Eisessig $1^1/_2$ Stunden auf 205°.

III. 0,15 g B mit 20 ccm Eisessig $1^1/_2$ Stunden auf 205°.

Digitized by Google

IV. 0,1 g A mit 20 ccm Eisessig und etwas Bromwasserstoff $1^1/_2$ Stunden auf 205°.

Nach dem Erkalten wurde der Röhreninhalt der vier Versuche mit Wasser verdünnt, mit 20-proc. NaOH alkalisch gemacht, filtriert, der Rückstand mit Methylalkohol extrahiert, getrocknet und mit gleichen Mengen Nitrobenzol extrahiert.

Versuch I ergab 27 mg reines Porphyrin = 5,6 Proc. der Theorie.
„ II „ 18 mg „ „ = 12,5 „ „ „.

Versuche III und IV ergaben kein krystallisiertes Porphyrin, obwohl ein schwaches Spektrum des Octamethylporphins sichtbar war. Das Octamethylporphin krystallisierte einheitlich. Zur Analyse wurde bei 100° im Vakuum zur Konstanz getrocknet. Die Präparate waren aschefrei.

3,166 mg Subst.: 9,241 mg CO_2, 1,968 mg H_2O. — 3,856 mg Subst.: 0,4655 ccm N (19°, 722 mm).

$C_{28}H_{28}N_4$	Ber. C 79,96	H 6,71	N 13,33
$C_{28}H_{30}N_4$	„ 79,58	„ 7,16	„ 13,27
	Gef. „ 79,78	„ 6,97	„ 13,41.

3,5-Dimethyl-4-carbäthoxypyrryl-(2,4-dimethyl-pyrrolenyl)-methen.

2 g 3,5-Dimethyl-4-carbäthoxy-2-formylpyrrol mit 1 g Dimethylpyrrol in üblicher Weise kondensiert, ergaben 3 g des oben angegebenen Methenchlorhydrats = 94,8 Proc. der Theorie. Aus dem Chlorhydrat wurde in üblicher Weise das freie Methen gewonnen. Schmelzp. 120°.

4,991 mg Subst.: 0,4527 ccm N (16°, 718 mm).

$C_{16}H_{21}N_2O_2$	Ber. C 70,30	H 7,74	N 10,02
	Gef. „ 70,41	„ 7,70	„ 10,12.

3,5-Dimethyl-4-äthylpyrryl-(2,4-dimethyl-3-carbäthoxy-pyrrolenyl)-methenchlorhydrat.

1,5 g Kryptopyrrolaldehyd wurden mit 1,7 g 2,4-Dimethyl-3-carbäthoxypyrrol in üblicher Weise kondensiert und ergaben 2,7 g des oben angegebenen Methenchlorhydrats. Ausbeute 80,7 Proc. Aus dem Chlorhydrat wurde in üblicher Weise das freie, schön krystallisierende Methen erhalten. Krystallisiert in Nadeln. Schmelzp. 132°. Lös-

Digitized by Google

lich in Alkohol und Chloroform. Es wurde aus Alkohol umkrystallisiert.

3,045 mg Subst.: 8,036 mg CO_2, 2,208 mg H_2O. — 6,596 mg Subst.: 0,5292 ccm N (18°, 721 mm).

$C_{18}H_{24}N_2O_2$	Ber. C 71,91	H 8,05	N 9,33
	Gef. „ 71,97	„ 8,11	„ 8,96.

Hexamethyl-diäthylporphin.

1 g 3,4-Dimethyl-5-brom-dipyrrylmethen-bromhydrat wurden mit 0,7 g Kryptopyrrolmethenchlorhydrat in 40 ccm Eisessig im zugeschmolzenen Rohr 1 Stunde auf 200° erhitzt. Ausbeute an Porphyrin: 37 mg = $3^1/_2$ Proc. Deshalb wurde in einem zweiten Versuch unter Verwendung von 60 ccm Eisessig 2 Stunden lang erhitzt auf 200°. Der Röhreninhalt wurde mit 20-proc. Natronlauge alkalisch gemacht, erwärmt, filtriert, ausgewaschen, mit Äthylalkohol die Hauptmenge des Methens herausgewaschen, dann mit Methylalkohol so lange extrahiert, bis dieser farblos ablief. Der Rückstand wurde mit Chloroform extrahiert, der Chloroformextrakt eingeengt und mit Methylalkohol gefällt. Nach Stehen über Nacht wurde abfiltriert und der sehr fein krystalline Rückstand aus Nitrobenzol umkrystallisiert. Derbe verwachsene Krystalle, verschieden vom Octamethylporphin. Ausbeute 165 mg = 14,7 Proc. Der Körper ist in Äther, Eisessig, Chloroform löslich, in Nitrobenzol sehr leicht löslich. Bis 360° konnte kein Schmelzpunkt festgestellt werden, auf Platinblech schmilzt der Körper bei höherer Temperatur und verdampft zugleich. Spektroskopisch war mit Octamethylporphin und Iso-ätioporphyrin in Nitrobenzol kein Unterschied bemerkbar.

3,504 mg Subst.: 10,164 mg CO_2, 2,304 mg H_2O, 0,024 mg Asche. — 5,247 mg Subst.: 0,5713 ccm N (18°, 725 mm).

$C_{30}H_{32}N_4$	Ber. C 80,31	H 7,20	N 12,50
$C_{30}H_{34}N_4$	„ 79,95	„ 7,61	„ 12,44
	Gef. „ 79,68	„ 7,41	„ 12,28.

2,3,4-Trimethyl-5-acetylpyrrol aus Bis-(3,4-Dimethyl-5-carbonsäurepyrryl)-methan.

7,3 g Methandicarbonsäure wurden in 150 ccm Eisessig suspendiert und unter Rückfluß $4^1/_2$ Stunden lang gekocht.

Digitized by Google

Nach dem Stehen über Nacht waren 1261 mg = 24 Proc. der Theorie an Octamethylporphin ausgeschieden. Die Mutterlaugen wurden im Vakuum zur Trockne verdampft und sodaalkalisch mit Wasserdampf abgetrieben. Es resultierten keine Pyrrolbasen. Der Kolbeninhalt wurde nach dem Erkalten filtriert. Rückstand 4,7 g. Dieser schwarze Rückstand wurde im Vakuum aus dem Ölbade bis 220° destilliert. Umkrystallisiert aus verdünntem Alkohol derbe farblose Krystalle vom Schmelzp. 135—136° (136).

2,997 mg Subst.: 7,883 mg CO_2, 2,345 mg H_2O. — 4,642 mg Subst. 0,3744 ccm N.

$C_9H_{13}NO$	Ber. C 71,48	H 8,67	N 9,27
	Gef. „ 71,76	„ 8,75	„ 9,02.

Mischschmelzpunkt mit 2,3,4-Trimethyl-5-acetylpyrrol (100) vom Schmelzp. 137° ergab keine Depression.

Trimethylpyrrol mit Eisessig unter den gleichen Bedingungen ergab ebenfalls Acetylierung, jedoch war diese nicht quantitativ. In *3,4-Dimethylpyrrol* gelingt ebenfalls so die Einführung des Acetylrestes.

Endlich behandelten wir Hämopyrrolbasen-Rohgemisch aus Blutfarbstoff 3—4 Stunden mit Eisessig am Rückflußkühler, destillierten den Eisessig ab und trieben so alkalisch mit Wasserdampf über. Schon im Kühler beobachteten wir schöne *Phyllopyrrol*-Krystallisation.

Reduktion des 2,3,4-Trimethyl-5-acetylpyrrol mit Jodwasserstoff–Eisessig.

1,4 g Acetylpyrrol wurden mit 10 g Jodwasserstoff (d = 1,96) und 10 g Eisessig und etwas Jodphosphonium $1^3/_4$ Stunden im siedenden Wasserbade erwärmt. Bei Wasserdampfdestillation erstarrte das übergehende Pyrrol im Kühler. Es wurde in Eisessig gelöst und mit überschüssiger Sublimatlösung gefällt. Die Sublimatfällung erwies sich als Trimethylpyrrol vom Schmelzp. 39°; Pikrat, Schmelzp. 147°; Mischschmelzpunkt keine Depression.

Außer dem Trimethylpyrrol wurde aus dem Filtrat der Sublimatfällung ganz geringe Menge von Pyrrol gewonnen, leicht Pikrat gebend, im freien Zustand fest. Schmelzpunkt des Pikrats nach Umkrystalli-

Digitized by Google

sieren unscharf 115—118°. Ehrlichsche Reaktion kalt positiv. Vermutlich noch ein Gemenge.

Oxydation des Octamethylporphins mit Wasserstoffsuperoxyd in konz. Schwefelsäure.

30 mg Porphyrin, in 15 ccm konzentrierter Schwefelsäure gelöst, wurden bei +10° mit 3-proc. Wasserstoffsuperoxyd tropfenweise oxydiert. Die Lösung färbt sich tiefgrün und nimmt im Verlauf der Oxydation einen braunen Farbton an. In diesem Stadium wurde auf Eis gegossen und ausgeäthert. Der Äther nimmt einen braunroten Körper auf, der ein intensives Spektrum zeigt. Der Ätherauszug wurde zweimal mit 5-proc. Salzsäure ausgeschüttelt, dann mit verdünnter Sodalösung gewaschen und nach dem Auswaschen mit Wasser der Äther abdestilliert. Der violettschwarze Rückstand wurde mit Wasser und Methylalkohol extrahiert, dann in Chloroform gelöst und mit 5 fachem Volumen Methylalkohol in der Hitze versetzt. Nach mehrtägigem Stehen schieden sich rote Nadeln aus.

3,350 mg Subst. 9,443 mg CO_2, 2,011 mg H_2O. — 3,400 mg Subst.: 0,3949 ccm N (15°, 722 mm).

$C_{36}H_{38}N_4O$ (436,25)	Ber. C 77,02	H 6,46	N 12,84
	Gef. „ 76,88	„ 6,65	„ 13,08.

Spektroskopischer Befund in Chloroform:

I. 651,7—631,5 (641,6); II. 616,1—610,4 (613,2); III. 600,8 ... 588,8—581,9 (585,3);
IV. 557,5—538,4 (547,9); V. 516,5—503,0 (509,7); VI. 492,3—480,9 (486,6); Endabsorption 440,5. Reihenfolge der Intensität: I, IV, V, III, VI, II.

Wird die Oxydation mit 10-proc. Wasserstoffsuperoxyd bei +15—20° weiter fortgesetzt, so verschwindet dieses Spektrum und es resultiert *Dimethylmaleinimid* vom Schmelzpunkt 118°; Mischschmelzpunkt mit synthetischem Material ergab keine Depression. Die bisher beschriebenen Versuche hat Herr Walach durchgeführt, die nun folgenden Herr Halbig.

Bis-(2-brom-3-methyl-4-äthyl-5-pyrryl)-methenbromhydrat.

1 g Bis-(2-carbonsäure-3-methyl-4-äthyl-5-pyrryl)-methan wird in kaltem Eisessig aufgeschlämmt, mit 1 g Brom ver-

Digitized by Google

setzt und die Aufschlämmung mit dem Glasstabe gut durchgerieben. Es setzt sofort kräftig HBr-Entwicklung ein und die Lösung erwärmt sich. Nach 2stündigem Stehen wird das Reaktionsprodukt abgesaugt, mit Eisessig gewaschen und aus Eisessig oder besser aus Ameisensäure umkrystallisiert. Schmilzt bei 270° noch nicht. In den meisten organischen Lösungsmitteln schwer löslich, Krystallform Stäbchen (aus Eisessig). Ausbeute etwa 60 Proc.

5,193 mg Subst.: 0,2715 ccm N (18°, 725 mm).

$C_{15}H_{19}N_2Br_3$ Ber. N 5,99 Gef. N 5,85.

Das Bromhydrat wurde in Chloroformlösung durch Schütteln mit Ammoniak–Wasser in die *freie Base* übergeführt und diese zur Analyse aus Alkohol umkrystallisiert. Schmelzp. 182° (korr.).

3,431 mg Subst.: 0,2254 ccm N (17°, 716 mm). — 16,592 mg Subst. verbrauchen 4,31 ccm $^n/_{50}$-$AgNO_3$.

$C_{15}H_{18}N_2Br_2$	Ber. N 7,26	Br 41,41
	Gef. „ 7,28	„ 41,60.

Bis-(2, 3-dimethyl-4-propionsäure-2-pyrryl)-methen-chlorhydrat.[1])

3,4 g 2,3-Dimethyl-4-propionsäure-methylester (analytisches Material) werden in etwa 10 ccm Ameisensäure gelöst, mit 20 ccm konz. Salzsäure versetzt, 3 Stunden gekocht und zuletzt auf ein kleines Volumen eingeengt. Beim Erkalten krystallisiert das Methenchlorhydrat in grünrot metallisch glänzenden Prismen aus. Durch die Salzsäure wird der Methylester gleichzeitig verseift und man erhält direkt das Methen mit zwei freien Carboxylgruppen. Schmelzp. 212° unter Zersetzung, in Übereinstimmung mit dem von H. Fischer und Eismeyer angegebenen. Ausbeute 3,2 g.

Neue Darstellung von Iso-ätioporphyrin und einigen Komplexsalzen.

1. 1 g Bis-(2-carbonsäure-3-methyl-4-äthyl-5-pyrryl)-methan wird mit 30 ccm Ameisensäure (90-proc.) übergossen und 5 Tage unter gleichzeitigem Durchsaugen von Luft

[1]) H. Fischer u. Eismeyer, B. 47, 2025 (1914).

Digitized by Google

bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Das saure Porphyrinspektrum wird bald sichtbar. Nach der angegebenen Zeit wird das Porphyrin mit Ammoniak in Chloroform getrieben, die Chloroformlösung filtriert und eingeengt. Nach Zusatz von Methylalkohol krystallisiert das Porphyrin aus. Aus den Mutterlaugen wird der Rest an Porphyrin nach der Willstätterschen Reinigungsmethode mit Äther und Salzsäure gewonnen. Ausbeute 60 mg.

3,440 mg Subst.: 10,070 mg CO_2, 2,405 mg H_2O.

$C_{32}H_{36}N_4$	Ber. C 80,62	H 7,62
$C_{32}H_{38}N_4$	„ 80,28	„ 8,01
	Gef. „ 79,84	„ 7,82.

In bekannter Weise wurde daraus das *Cu-Salz* krystallisiert gewonnen.

2,974 mg Subst.: 7,734 mg CO_2, 1,687 mg H_2O. — 3,557 mg Subst.: 0,522 mg CuO.

$C_{32}H_{34}N_4Cu$	Ber. C 71,40	H 6,37	Cu 11,81
$C_{32}H_{36}N_4Cu$	„ 71,12	„ 6,72	„ 11,77
	Gef. „ 70,92	„ 6,35	„ 11,73.

Mit *Eisenchlorid* und Na-acetat wurde das *Hämin* schön krystallisiert dargestellt.

3,319 mg Subst.: 0,465 mg Fe_2O_3.

Ber. Fe 9,87 Gef. Fe 9,80.

2. 0,476 g (1 Mol.) Bis-(2-brom-3-methyl-4-äthyl-5-pyrryl)-methen-bromhydrat und 0,292 g (1 Mol.) Bis-(2,3-dimethyl-4-äthyl-5-pyrryl)-methenchlorhydrat wurden in Eisessig aufgeschlämmt und im Bombenrohr 5 Stunden auf 180—190° erhitzt. In der so erhaltenen Eisessiglösung ist das Porphyrinspektrum deutlich sichtbar. Der Eisessig wird mit Chloroform versetzt, mit dünnem Ammoniak das Porphyrin in Chloroform getrieben, die Chloroformlösung filtriert und eingeengt und durch Zusatz von Methylalkohol das Porphyrin zum Auskrystallisieren gebracht. Aus den Mutterlaugen wird der Rest an Porphyrin durch Reinigen mit Salzsäure und Äther gewonnen. Zur Analyse wurde aus Chloroform–Methylalkohol umkrystallisiert. Ausbeute schwankend, optimal: 40 mg analysenreines Material.

2,440 mg Subst.: 7,189 mg CO_2, 1,675 mg H_2O.

Berechnete Werte s. unter 1.; Gef. C 80,35 H 7,68.

Wie unter 1. wurde auch hier *Kupfer-* und *Eisensalz* dargestellt.

Digitized by Google

3,125 mg Subst.: 8,152 mg CO_2, 1,833 mg H_2O. — 2,545 mg Subst.: 0,379 mg CuO.

Berechnete Werte für Cu-Salz s. unter 1.;

Gef. C 71,15 H 6,56 Cu 11,87

2,947 mg Subst.: 0,417 mg Fe_2O_3.

Ber. Fe 9,87 Gef. Fe 9,90.

Bis-(2-brom-3-methyl-4-äthyl-5-pyrryl)-methenbromhydrat in Eisessigaufschlämmung für sich allein im Bombenrohr, unter den eben beschriebenen Bedingungen erhitzt, ergab kein Porphyrin.

3. 0,114 g Bis-(2-brom-3-methyl-4-äthyl-5-pyrryl)-methenbromhydrat und 0,073 g Bis-(2,4-Dimethyl-3-äthyl-5-pyrryl)-methenchlorhydrat wurden in Eisessiglösung genau wie unter 2. behandelt.

Erhalten wurden 15 mg reines Porphyrin = 6,5 Proc. der Theorie. Dieses Iso-ätioporphyrin ist in Eisessig und Chloroform leichter löslich wie die unter 1. und 2.

2,519 mg Subst.: 7,479 mg CO_2, 1,720 mg H_2O.

Ber. Werte s. unter 1.; Gef. C 80,97 H 7,64.

Cu- und *Fe-Salz* wurden ebenfalls dargestellt.

2,727 mg Subst.: 7,074 mg CO_2, 1,565 mg H_2O, 0,414 mg CuO. — 3,384 mg Subst.: 0,467 mg Fe_2O_3.

Ber. Werte für Cu-Salz s. unter 1.;

Gef. C 70,75 H 6,42 Cu 12,13.

3,384 mg Subst.: 0,467 mg Fe_2O_3. — 3,960 mg Subst.: 0,564 mg Fe_2O_3.

Ber. Fe 9,87 Gef. Fe 9,65.

4. 2,0 g Bis-(2-carbonsäure-3-methyl-4-äthyl-5-pyrryl)-methan werden in 20-proc. Natronlauge gelöst und im Silbereinsatz im Druckrohr 3 Stunden auf 180° erhitzt. Danach wird das dunkelrote Reaktionsprodukt mit Chloroform aufgenommen, mit Wasser gewaschen, die filtrierte Chloroformlösung eingeengt und mit Methylalkohol versetzt. Die Hauptmenge des gebildeten Porphyrins krystallisiert aus. Aus den Mutterlaugen wird der Rest nach dem Willstätterschen Reinigungsverfahren mit Äther bzw. Salzsäure gewonnen. Erhalten wurden so aus 4 g Säure 75 mg *Iso-ätioporphyrin.* Für die Analyse wurde dreimal aus Chloroform–Methylalkohol umkrystallisiert.

Digitized by Google

2,487 mg Subst.: 7,333 mg CO_2, 1,770 mg H_2O.
Ber. Werte s. unter 1.; Gef. C 80,22 H 7,96.
Kupfer- und *Eisensalz* wurden ebenfalls hergestellt.
3,067 mg Subst.: 0,432 mg Fe_2O_3.
Ber. Fe 9,87 Gef. Fe 9,78.

Behandelt man nach dem Erhitzen der Säure mit Natronlauge im Druckrohr den Rohrinhalt mit Wasserdampf, so gelingt es bisweilen, einen farblosen Körper in geringer Menge überzutreiben. Regelmäßig gewannen wir ihn, als die Säure direkt, ohne daß vorher im Druckrohr erhitzt war, mit 5-proc. Natronlauge gelöst und das Wasser langsam abdestilliert wurde, wobei der Körper in krystallisiertem Zustand übergeht; doch sind die Ausbeuten äußerst gering. Deshalb konnte eine exakte Untersuchung nicht durchgeführt werden. Offenbar liegt das Bis-(3-Methyl-4-äthyl-5-pyrryl)-methan vor. Schmelzp. 56° korr. Im Vakuumröhrchen läßt er sich gut sublimieren. Ehrlichsche Aldehydreaktion stark positiv. Mit Eisessig geht er leicht in Porphyrin über.

2,853 mg Subst.: 8,179 mg CO_2, 2,280 mg H_2O.

$C_{15}H_{22}N_2$	Ber. C 78,19	H 9,63	H 12,17
	Gef. „ 78,45	„ 8,98	„ —.

Die spektroskopischen Bilder von allen 4 Porphyrinen und ihren Salzen sind identisch und die Maxima der Absorptionsstreifen stimmen mit den früheren Zahlen[1]) vollkommen überein.

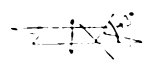
Die nach 1. und 2. gewonnenen Iso-ätioporphyrine sind miteinander identisch, von dem nach 3. gewonnenen aber verschieden, wie aus der krystallographischen Untersuchung von Herrn Prof. Dr. Steinmetz hervorgeht:

„Die 4 Präparate (Iso-ätioporphyrin nach 1., 2., 3. und 4. enthalten die üblichen Andreaskreuze, das nach 3. gewonnene scheint etwas dickere Krystalle zu enthalten; die Kreuze liegen immer auf der Seite und lassen sich nicht messen. Das Präparat macht einen etwas anderen Eindruck als die beiden übrigen.“

Die Messung der *Kupfersalze* ergab mit Sicherheit die Identität von Iso-ätioporphyrin nach 1. und 2. und die Verschiedenheit von 3. und 4. „Kupfersalz 1. und Kupfersalz 2) sind identisch. Sehr dünne, flache Nadeln; Endbegrenzung unregelmäßig, aber so, daß die Normale der Ebene der flachen Nadeln eine Achse zweizähliger Symmetrie ist. Die stärker, *rot*, absorbierende Schwingungsrichtung bildet bei beiden Präparaten im Mittel einen Winkel von 43° (Grenzen 39—45°) mit den

[1]) Ann. 450, 160 (1926).

Digitized by Google



Längskanten der Nadeln. Die andere Schwingungsrichtung absorbiert fast gar nicht, nahezu farblos. 1. enthält sehr viele ganz dünne Nadeln, 2. ist mehr linealförmig ausgebildet.

Cu-Salz 3. ist sicher von diesen beiden verschieden: dickere, *parallel* auslöschende, lange Prismen. Sehr schwacher Dichroismus; senkrecht zu den Nadeln ein wenig dunkler rot als parallel."

Für das Cu-Salz 4. lautet der krystallographische Befund des Herrn Prof. Dr. Steinmetz: „Die charakteristische Ausbildung scheint durch sehr zahlreiche x-förmige Wachstumsformen gegeben zu sein von folgenden Eigenschaften: Durchkreuzungswinkel 34°, Auslöschung gemeinsam, parallel den Winkelhalbierenden. Endkanten parallel der Halbierenden im stumpfen ebenen Winkel. Dichroitisch: Halbierende des spitzen Winkels gelblichrot, des stumpfen Dunkelrot. Identität mit den früheren Cu-Salzen *sehr* unwahrscheinlich.

Gewinnung von Iso-mesoporphyrin.

1. 1,00 g Bis-(2-carbonsäure-3-methyl-4-äthyl-5-pyrryl)-methan und 1,40 g Bis-(2-carbonsäure-3-methyl-4-propionsäurepyrryl)-methan werden innig zusammen verrieben, mit 40 ccm Ameisensäure übergossen und unter gleichzeitigem Durchleiten von Luft bei 45° stehen gelassen. Langsame CO_2-Entwicklung ist bemerkbar und nach und nach geht alles in Lösung. Das Porphyrinspektrum wird bald sichtbar. Die Ameisensäure wird von Zeit zu Zeit nachgefüllt, wenn sie verdunstet ist. Nach 5 tägigem Stehen wird die Ameisensäurelösung in 10-proc. Salzsäure gegossen und die saure Lösung des Porphyrins von den ausgefallenen Produkten abfiltriert. Diese werden wieder in Eisessig gelöst und in 10-proc. Salzsäure gegossen, filtriert und der Rückstand ein drittes Mal in Eisessig gelöst und in 10-proc. Salzsäure gegossen; die vereinigten salzsauren Porphyrinlösungen werden mit viel Äther überschichtet, mit Na-Acetat essigsauer gestellt und das Porphyrin in den Äther getrieben. Die ätherische Lösung wird zur Entfernung der Hauptmenge des Eisessigs und der Ameisensäure mit Wasser gewaschen und das Porphyrin dann dem Äther mit 4-proc. Salzsäure entzogen. Man erhält so eine ziemlich reine salzsaure Porphyrinlösung, die Ätio-, Meso- und Koproporphyrin nebeneinander enthält. Dieses Porphyringemisch wird aus

Digitized by Google

der Salzsäure durch Zusatz von Na-Acetat bis zur essigsauren Reaktion ausgefällt, abgesaugt und gut gewaschen; letzteres ist nötig, weil Ammoniumacetat die Löslichkeit des Mesoporphyrins in Ammoniak stark herabsetzt. Der Niederschlag wird mit Ammoniakwasser digeriert, wobei Meso- und Koproporphyrin in Lösung gehen, Ätioporphyrin bleibt auf dem Filter. Aus der ammoniakalischen Lösung wird das Mesoporphyrin durch Natriumhydroxyd als schwer lösliches Na-Salz gefällt. (Übrigens kann man es auch durch Zusatz von Ammoniumchlorid zur ammoniakalischen Lösung zur Ausscheidung bringen.) Das abfiltrierte Na-Salz wird zur weiteren Reinigung in Eisessig gelöst, mit Wasser als freies Porphyrin gefällt, abgesaugt, gewaschen und mit Ammoniakwasser in Lösung gebracht; daraus wird es wiederum als Natriumsalz gefällt, indem man die Lösung auf 1-proc. NaOH-Gehalt bringt. Das Natriumsalz wird abfiltriert, durch Lösen in Eisessig und Fällen mit Wasser in freies Porphyrin übergeführt und dieses in bekannter Weise mit chlorwasserstoffgesättigtem Methylalkohol verestert. Der nach dem Verdunsten des Lösungsmittels verbleibende rohe Porphyrinester wird mit Chloroform aufgenommen, mit fester Soda bis zum Verschwinden der sauren Reaktion geschüttelt, die Chloroformlösung filtriert, eingeengt und mit Methylalkohol versetzt, wonach der Isomesoporphyrin-methylester auskrystallisiert. Schmelzp. 275° nach sechsmaligem Umkrystallisieren aus Chloroform und Methylalkohol.

3,267 mg Subst.: 8,781 mg CO_2, 2,027 mg H_2O. — 2,946 mg Subst.: 7,904 mg CO_2, 1,837 mg H_2O.

$C_{36}H_{42}N_4O_4$	Ber.	C 72,69	H 7,12	
$C_{36}H_{40}N_4O_4$	Ber.	„ 72,94	„ 6,80	N 9,46.
	Gef.	„ 73,14, 73,17	„ 6,93, 6,89.	

2. 0,240 g Bis-(2-brom-3-methyl-4-äthyl-5-pyrryl)-methenbromhydrat und 0,190 g Bis-(2,3-dimethyl-4-propionsäure-5-pyrryl)-methenchlorhydrat wurden in Eisessig gelöst und in 2 Bombenröhren verteilt 5 Stunden lang auf 190° erhitzt. Der Inhalt wurde dann mit Äther versetzt, mit Wasser in 2 Schichten getrennt, durch Zugabe von Na-Acetat essig-

Digitized by Google

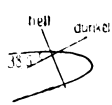
sauer gemacht, die Ätherschicht zur Entfernung des Eisessigs einmal mit Wasser gewaschen, der Äther filtriert und der Rückstand in Eisessig gelöst und nochmals mit Äther und Wasser ausgeschüttelt. Die vereinigten Ätherauszüge, die deutlich das Porphyrinspektrum zeigen, werden mit 4-proc. Salzsäure ausgeschüttelt: die salzsauren Porphyrinlösungen werden dann genau, wie unter 1. angegeben, weiter verarbeitet. Ausbeute: 15 mg reines Material = etwa 5 Proc. der Theorie. Schmelzp. 275°. Durch den Mischschmelzpunkt mit dem Isomesoporphyrin-methylester unter 1. wurde die Identität damit nachgewiesen. Die Krystallform ist für beide Porphyrine die früher[1]) abgebildete.

2,494 mg Subst.: 6,522 mg CO_2, 1,601 mg H_2O.
Gef. C 71,49 H 7,18.

Die Substanz war noch halogenhaltig, woraus sich die schlecht stimmende Analyse erklärt. — Die spektroskopischen Bilder der beiden Porphyrine stimmen ebenfalls vollkommen überein, was aber für ihre Identität nichts aussagt, da auch die Spektren von analytischem Mesoporphyrinmethylester und sogar von Ätioporphyrin genau die gleichen sind.

Beide Isomesoporphyrine sind von Herrn Prof. Steinmetz krystallographisch gemessen worden und danken wir ihm auch hier. Über Isomesoporphyrin aus der Dicarbonsäure teilt er uns folgendes mit:

„Zusammenhäufungen zahlreicher sehr dünner Plättchen von schlechter Kantenbegrenzung, so daß oft gegenüberliegende Kanten bis zu 8° vom Parallelismus abweichen. Immerhin findet man eine kleine Anzahl von Kryställchen, an denen wenigstens *eine* länger ausgebildete Kante so scharf ausgebildet ist, daß man die Winkellagen der Schwingungsrichtungen darauf beziehen kann. Die eine Schwingungsrichtung absorbiert sehr stark und ist 38—35° gegen die Begrenzungskante geneigt, während die andere mit 51—52° nur sehr schwache Absorption zeigt. Endflächen sehr unregelmäßig ausgebildet."

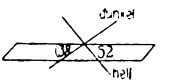


Für *Iso-mesoporphyrin* aus dem Dibromkörper ergibt sich folgender Befund:

[1]) H. Fischer u. Halbig, A. 450, 151 (1926).

Digitized by Google

„Zeigt mehr prismatisch, linealförmige Krystalle, an den Enden spitzwinklig, aber unter variablen Winkeln abgeschnitten. Die stark absorbierende Schwingungsrichtung liegt ebenfalls unter 38—35° zur langen Prismenkante, die schwach absorbierende dementsprechend unter 51—52°. Auf Grund der identischen Auslöschungswinkel muß auf Identität der beiden Substanzen geschlossen werden."



Oxydation des Iso-ätioporphyrins mit Wasserstoffsuperoxyd.

160 mg Iso-ätioporphyrin werden in konz. Schwefelsäure gelöst und unter Eiskühlung tropfenweise mit 8 ccm 3-proc. H_2O_2-Lösung versetzt. Die violette Lösung nimmt dabei eine grüne Farbe an. Man gießt die Lösung auf Eis, wodurch ein grünes Produkt ausgefällt wird. Dieses wird abgesaugt (90 mg), in Äther gelöst, mit 20-proc. Salzsäure aus dem Äther ausgeschüttelt und mit Na-Acetat wieder gefällt, abgesaugt und zweimal aus Alkohol umkrystallisiert. Das Oxydationsprodukt kommt in schillernden bläulichroten Krystallen heraus. Die Reinigung ist sehr verlustreich; es wurden aus 300 mg Porphyrin 13 mg analysenreines Material erhalten. Sintern ab 230°; Schmelzp. 236°. Es ist in Äther mit violetter, in konz. Salzsäure mit grüner, in Eisessig mit blauer Farbe löslich. Die Äther- und Eisessiglösung fluorescieren.

2,492 mg Subst.: 7,116 mg CO_2, 1,693 mg H_2O. — 4,318 mg Subst.: 0,4400 ccm N (16°, 716 mm).

$C_{32}H_{38}N_4O$	Ber.	C 77,68		H 7,75		N 11,34
$C_{32}H_{36}N_4O$	Ber.	„ 77,80		„ 7,35		„ 11,35
	Gef.	„ 77,88		„ 7,60		„ 11,34.

Die Substanz war nicht ganz aschefrei.

Der Körper gibt ein sehr deutliches Spektrum (vgl. die Figuren auf S. 301 u. 302).

Spektroskopischer Befund in Chloroform:

I. $\underbrace{690{,}2—682{,}2}_{686{,}2}$; II. $\underbrace{671{,}3—665{,}8}_{668{,}5}$; III. $\underbrace{650{,}8—632{,}0}_{641{,}4}$;
Nachbeschattung bei 608,4 schwach; IV. 599,0 . . . $\underbrace{587{,}4—581{,}7}_{584{,}5}$;
V. $\underbrace{557{,}8—539{,}3}_{548{,}5}$; VI. $\underbrace{515{,}2—505{,}0}_{510{,}1}$; VII. $\underbrace{491{,}4—478{,}4}_{484{,}9}$; Endabsorption 445,0.

Reihenfolge der Intensität: III, I, V, VI, IV, VII, II.

Digitized by Google

In Säuren hängt der spektroskopische Befund stark von der Konzentration ab. Mit Porphyrinspektrum ist keine Ähnlichkeit vorhanden.

Verhalten des Iso-ätioporphyrins gegen Luft und Sonnenlicht.

5 mg Porphyrin, in 8 ccm Eisessig gelöst, wurden in einem Quarzreagensglas in der Sommersonne belichtet. Nach kaum 1 Stunde war die Lösung farblos. Derselbe Effekt wurde an der Höhensonne, nur in viel längerer Zeit (etwa 30 Stunden) erzielt. — Bei einem größeren Versuch wurden 90 mg Porphyrin in 60 ccm Eisessig gelöst und unter gleichzeitigem Durchleiten von Sauerstoff in einem gewöhnlichen Glasgefäß in die Sonne gestellt. Nach 14 Tagen (Spätherbst) war die Lösung nur noch schwach gelblich gefärbt. Der Eisessig wurde hierauf im Vakuum abgedunstet der Rückstand im evakuierten Rohr bei 70—80° sublimiert. Bereits am Geruch war zu erkennen, daß *Methyläthylmaleinimid* vorlag, was weiterhin durch den Schmelz- und Mischschmelzpunkt bestätigt wurde.

Um die Notwendigkeit des Sauerstoffs zu demonstrieren, wurden je 2 mg Porphyrin in Eisessiglösung im offenen und in einem unter Stickstoff abgeschmolzenen Rohr der Sonne ausgesetzt. Das Porphyrin im offenen Rohr wurde zerstört, während es im geschlossenen erhalten blieb. In gleicher Weise verliefen analoge Versuche mit dem Eisensalz in Eisessig- und Pyridinlösung. — Durch Stehen einer Eisessig–Porphyrinlösung im diffusen Sonnenlicht konnte auch bei Durchleiten von Sauerstoff nach sechswöchentlichem Stehen keine Veränderung konstatiert werden.

Die nun folgenden Versuche sind von den Herren Max Schubert bzw. A. Ossenbrunner durchgeführt.

Kryptopyrrolaldehyd.

In 4 g Kryptopyrrol in 5 ccm Chloroform und 35 ccm Äther sowie 4 ccm Blausäure wird unter Eiskühlung Chlorwasserstoff bis zur Sättigung eingeleitet. Nach mehrstündigem Stehen im Eis wird im Vakuum bis zur Trockne abgedampft, Rückstand in Alkohol gelöst, verdünnte wäß-

Digitized by Google

rige Natronlauge zugesetzt und so lange gekocht unter Vermeidung des Eindampfens, bis Ammoniak und Alkohol entwichen ist. Es wird dann so viel heißes Wasser zugesetzt, bis alles in Lösung, und filtriert. Der Aldehyd krystallisiert alsbald in langen, farblosen Nadeln aus. Die Ausbeute ist bis zu 90 Proc. der Theorie.

Aldazin. 0,05 g Aldehyd wurden mit überschüssigem Hydrazinhydrat 6 Stunden im offenen Reagensglas im siedenden Wasserbad erwärmt. Nach dem Erkalten wurde die abgeschiedene, gelbe krystalline Masse abfiltriert und aus Alkohol umkrystallisiert. Gelbe Nadeln vom Schmelzpunkt 172°. Der Mischschmelzpunkt mit dem Einwirkungsprodukt von Hydrazinhydrat auf das vermeintliche Methylaminderivat ergab keine Depression (vgl. unten).

3,784 mg Subst.: 9,97 mg CO_2, 3,02 mg H_2O. — 3,697 mg Subst.: 0,607 ccm N (20°, 729 mm).

$C_{18}H_{26}N_4$	Ber.	C 72,43	H 8,79	N 18,79
	Gef.	„ 71,86	„ 8,93	„ 18,34.

Neue Darstellung des „Amins".

0,1 g Rohamin wurde unter Erhitzen in absolutem Alkohol gelöst, filtriert und in Kältemischung gestellt. Hierauf wurde der gebildete Niederschlag von farblosen Krystallen abgesaugt und mit wenig Äther gewaschen. 0,03 g vom Schmelzp. 148°, also 6° höher wie früher angegeben.

4,437 mg Subst.: 12,370 mg CO_2, 3,470 mg H_2O. — 3,828 mg Subst.: 10,630 mg CO_2, 3,010 mg H_2O. — 4,687 mg Subst.: 13,080 mg CO_2, 3,780 mg H_2O. — 3,118 mg Subst.: 0,418 ccm N (17°, 715 mm). — 6,157 mg Subst.: 0,807 ccm N (18°, 721 mm).

$C_{18}H_{25}N_3$	Ber.	C 76,26	H 8,90	N 14,83
	Gef.	„ 76,20, 75,98, 76,14	„ 8,79, 8,89, 9,02	„ 14,84, 14,60.

Das Amin gibt mit überschüssigem Hydrazinhydrat behandelt das oben beschriebene Aldazin des Kryptopyrrolaldehyds.

Weitere Reaktionen des „Amins". 0,1 g „Amin" wurde in 97-proc. Alkohol unter Erwärmen gelöst (orangegelbe Farbe) und die erkaltete Lösung mit verdünnter wäßriger Natronlauge versetzt. Beim Erhitzen schlug die Farbe nach Gelb um, Ammoniakentwicklung konnte nicht

Digitized by Google

beobachtet werden. Nach mehrmaligem Aufkochen wurde mit viel Wasser verdünnt und die abgeschiedenen farblosen Krystalle abgesaugt. Nach dem Trocknen auf dem Wasserbad zeigten sie den Schmelzp. 197° und wogen 0,08 g. Der Körper wurde zur Reinigung in wenig 97-proc. Alkohol gelöst und die filtrierte Lösung mit Wasser versetzt, wobei nach kurzem Stehen Krystallisation erfolgte. Schmelzpunkt nach dem Trocknen 198°.

3,305 mg Subst.: 9,200 mg CO_2, 2,779 mg H_2O. — 3,861 mg Subst.: 0,519 ccm N (17°, 720 mm).

$C_{18}H_{26}N_3$	Ber.	C 76,00	H 9,22	N 14,78
	Gef.	„ 75,92	„ 9,41	„ 15,00.

Nach den Analysen hat dieser Körper also dieselbe Zusammensetzung wie das Ausgangsmaterial.

Eine Probe des Körpers wurde mit 25-proc. Salzsäure versetzt, das Produkt löst sich im Gegensatz zum Amin nur schwer beim Erhitzen und fällt beim Erkalten ölig aus.

Bei Zusatz von wäßriger Na-Acetatlösung zu der heißen salzsauren Lösung tritt kein Farbenumschlag auf. Eine Probe des Körpers, auf Semicarbazon verarbeitet, ergab ein negatives Resultat. Der Körper gibt auch im Gegensatz zum Rohamin kein Kupfersalz.

(2,4-Dimethyl-3-äthyl-5-glyoxylsäureester)-pyrrol.

0,7 g Kryptopyrrol und 2,0 g Cyanameisensäureester werden mit absolutem Äther aufgenommen und unter Feuchtigkeitsausschluß mit Chlorwasserstoff gesättigt. Gleich zu Beginn des Einleitens scheidet sich ein schön krystallisierter Körper aus, der aber bald wieder in Lösung geht. Bei weiterem Einleiten bleibt die Lösung klar und sobald sie mit Salzsäure gesättigt ist, wird der Äther abgedunstet. Es bleibt eine derbe Krystallmasse von salzsaurem Imin. Dieses wird aus Chloroform-petroläther umkrystallisiert. Krystallformen: Derbe viereckige Platten. Schmelzp. 180° unter Zersetzung. Zur Gewinnung des Glyoxylsäureesters wird das Iminchlorhydrat mit Wasser verkocht und der Ester aus Alkohol umkrystallisiert. Er krystallisiert in Nadeln und schmilzt bei 80°.

Iminchlorhydrat: 4,531 mg Subst.: 0,4263 ccm N (16°, 719 mm).

$C_{12}H_{19}N_2O_2Cl$ Ber. N 10,83. Gef. N 10,51.

Ester: 3,460 mg Subst.: 8,146 mg CO_2, 2,524 mg H_2O. — 4,527 mg Subst.: 0,2636 ccm N (14°, 717 mm).

Digitized by Google

$C_{13}H_{17}NO_3$	Ber.	C 64,53	H 7,68	N 6,27
	Gef.	„ 64,19	„ 8,16	„ 6,53.

Darstellung der freien Kryptopyrrolglyoxylsäure.

Der Kryptopyrrolglyoxylsäureäthylester wird in überschüssiger 20-proc. NaOH durch kurzes Aufkochen gelöst. Beim Erkalten scheidet sich das Natriumsalz der Säure in gelben Blättchen aus. Man verdünnt mit Wasser, wobei Lösung eintritt und fällt mit verdünnter Schwefelsäure bis zur schwachen Kongoreaktion. Die freie Säure fällt amorph aus und ist je nach der Reinheit des verwendeten Esters schwach gelb bis grünlichgelb gefärbt. Aus Alkohol zweimal umkrystallisiert, bildet die Säure schöne gelbe Prismen. Sie färbt sich von 150° ab dunkler und zersetzt sich bei weiterem Erhitzen allmählich unter Schwarzfärbung. Ausbeute quantitativ.

4,112 mg Subst.: 0,2724 ccm N (17°, 716 mm).

$C_{10}H_{13}O_3N$ Ber. N 7,18. Gef. N 7,35.

Kondensationen des Kryptopyrrolaldehyds.

1. *Mit Hippursäure.* — 0,5 g Kryptopyrrolaldehyd, 0,6 g Hippursäure, 0,25 g wasserfreies Na-Acetat und 5 ccm Essigsäureanhydrid wurden 1 Stunde auf dem Wasserbad erhitzt, sodann in Wasser gegossen. Die ausfallende schwarze Schmiere wurde in wenig Alkohol gelöst und mit Wasser zersetzt. Es bildete sich eine trübe, olivfarbige Lösung, auf der ein brauner Körper schwamm. Abgesaugt und aus Alkohol umkrystallisiert. Schöne, braunrote Nadeln mit schwach bläulichem Schimmer. Schmelzp. 172°. Das olivfarbige trübe Filtrat wurde auf dem Wasserbad noch weiter erhitzt, wobei sich noch geringe Mengen des braunen Körpers abschieden, der aus Alkohol zweimal umkrystallisiert, ebenfalls bei 172° schmolz.

4,340 mg Subst.: 0,3714 ccm N (17°, 720 mm).

$C_{16}H_{16}O_2N_2$ Ber. N 9,54. Gef. N 9,25.

2. *Mit Cyanessigester.* — Äquimolekulare Mengen Cyanessigester und Kryptopyrrolaldehyd wurden auf dem Wasserbad mit wenig Alkohol erhitzt und 2 Tropfen Piperidin zugegeben. Die Lösung färbte sich bald braun und nach etwa 5 Minuten langem Erhitzen erstarrte sie beim Herausnehmen aus dem Wasserbad zu kanariengelben faserigen Krystallen. Aus Alkohol umkrystallisiert Schmelzp. 122°.

4,112 mg Subst.: 0,422 ccm N (18°, 720 mm).

$C_{14}H_{13}O_2N_2$ Ber. N 11,38. Gef. N 11,41.

Digitized by Google

3. *Mit Oxindol.* — Analog wie mit Cyanessigester, gelingt die Kondensation mit Oxindol. Das Kondensationsprodukt stellt orangefarbige verfilzte Nadeln dar, die aus Alkohol umkrystallisiert, sich ab 196° braun färben und bei 227° schmelzen.

3,019 mg Subst.: 0,287 ccm N (15°, 717 mm).

$C_{17}H_{18}N_2O$ Ber. N 10,52. Gef. N 10,63.

Darstellung von α-Cyankryptopyrrol.

0,05 g Kryptopyrrolaldoxim wurden 2 Stunden mit Essigsäureanhydrid gekocht und die dunkle Lösung in Wasser gegossen und aufgekocht. Dann wurde filtriert und in wenig Alkohol gelöst. Auf Zusatz von Wasser fallen schwach violett gefärbte Prismen aus. Ausbeute: 0,01 g. Nach zweimaligem Umfällen aus Alkohol zeigten sie den Schmelzp. 134°.

4,522 mg Subst.: 0,4709 ccm N (18°, 719 mm).

$C_9H_{12}N_2$ Ber. N 18,92 Gef. N 18,18.

Di-kryptopyrryl-methen aus Kryptopyrrol und Blausäure.

In ein Gemisch von $1^1/_2$ g Kryptopyrrol, 5 ccm Chloroform und 1 ccm wasserfreier Blausäure wurde ohne Kühlung bei Ausschluß von Luftfeuchtigkeit rasch Salzsäure eingeleitet. Nach 5stündigem Stehen unter Luftabschluß wurde das Chloroform im Vakuum verdampft. Der Rückstand war in Alkohol ziemlich schwer löslich und stellte nach Behandeln mit Alkohol ein rotes Pulver dar. Mit Alkohol und etwas NaOH gekocht, schieden sich beim Erkalten schillernde Blättchen von *Di-kryptopyrryl-methen* ab. Aus Alkohol umkrystallisiert, Schmelzp. 151°.

Di-kryptopyrryl-methen aus Kryptopyrrol und Ameisensäure.

Kryptopyrrol wird mit etwas mehr als der theoretischen Menge Ameisensäure etwa 2—5 Minuten am Wasserbad erhitzt, dann wird Überchlorsäure in geringem Überschuß zugegeben, worauf nach kurzem weiterem Erhitzen das Methenperchlorat in roten Nadeln auskrystallisiert. Es wird abgesaugt, mit Äther gewaschen und ist zur Darstellung

Digitized by Google

des freien Methens dann rein genug. Die Lauge wird noch $^1/_2$—1 Stunde auf dem kochenden Wasserbad erhitzt, wobei sie zu einem Brei von Krystallen mit grünem Oberflächenglanz erstarrt. Diese werden ebenfalls abgesaugt und mit Äther gewaschen. Sie stellen unreines Methenperchlorat dar, das aus Alkohol umkrystallisiert, braunrote Nadeln gibt. Die Lauge von diesem Perchlorat liefert beim Erhitzen auf dem Wasserbad noch geringe Mengen sehr unreinen Perchlorats, das durch öfteres Umkrystallisieren aus Alkohol gereinigt werden kann.

Zur Darstellung des freien Methens löst man das Perchlorat unter schwachem Erwärmen in der gerade nötigen Menge Alkohol und gibt nach Unterkühlen der Lösung einige Tropfen 25%iges Ammoniak zu und kühlt mit Eis. Es scheidet sich das Methen in großen, goldorange-glänzenden Blättchen ab. Die Mutterlauge gibt mit Wasser versetzt eine weitere Fällung unreineres Methen. Der richtige Schmelzpunkt des Methens 151° wird meist erst nach häufigem Umkrystallisieren aus Alkohol erreicht. Die Ausbeute an Methen, auf Kryptopyrrol berechnet, ist etwa 50—60 Proc.

3,751 mg Subst.: 10,93 mg CO_2, 3,21 mg H_2O. — 3,690 mg Subst.: 10,73 mg CO_2, 3,09 mg H_2O.

$C_{17}H_{24}N_2$	Ber. C 79,62	H 9,44
	Gef. „ 79,31, 79,47	„ 9,58, 9,37.

Analog wie das Perchlorat lassen sich das salzsaure, das bromwasserstoffsaure Salz und das Sulfat darstellen. Die halogenwasserstoffsauren Salze zeigen oft hellbraunen Oberflächenglanz.

Zur Darstellung des *arsensauren Methens* gibt man zur alkoholischen Methenlösung alkoholische Arsensäurelösung in geringem Überschuß. Die entstehende braunrote Lösung wird mit Wasser versetzt: Es scheiden sich dann blau schillernde kurze Prismen aus, die ab 211° unter Gasentwicklung sich zersetzen. Hat man zuviel Alkohol genommen, so muß viel Wasser zugezetzt werden, und nach längerem Stehen scheidet sich das Arsenat als braune Nadeln von schwach bläulichem Schimmer aus. Mit Ammoniak in Alkohol gibt das Arsenat freies Methen.

4,324 mg Subst.: 0,2705 ccm N (18°, 722 mm).

$C_{17}H_{27}N_2O_4As$	Ber. N 7,03	Gef. N 6,97.

Digitized by Google

Pikrat. Aus der ätherischen Lösung des Methens schießen beim Versetzen mit ätherischer Pikrinsäurelösung sofort schokolade- bis rotbraune Nadeln an. Sie lassen sich aus Alkohol, in dem sie auch in der Hitze mäßig löslich sind, umkrystallisieren. Ab 174° Zersetzung.

4,943 mg Subst.: 0,6350 ccm N (15°, 717 mm).

$C_{23}H_{27}N_5O_7$ Ber. N 14,4 Gef. N 14,37.

Komplexsalze des Di-kryptopyrryl-methens.

Nickelsalz. Die alkoholische Lösung von 0,2 g Methen wurde mit einer mit ein paar Tropfen 25-proc. Ammoniak versetzten Nickelnitratlösung zusammengegeben und kurz aufgekocht. Die Lösung färbte sich blutrot und ließ dunkelbronzeglänzende Nädelchen fallen. Ausbeute 0,2 g. Sie sind in Aceton, Petroläther, Äther und Chloroform ziemlich leicht löslich, schwerer löslich in Alkohol, aus dem sie umkrystallisiert werden können. Schmelzp. 200—203°.

5,675 mg Subst.: 0,5008 ccm N (16°, 720 mm).

$C_{34}H_{46}N_4Ni$ Ber. N 9,84 Gef. N 9,88.

Absorption: Ein breiter verwaschener Streifen λ 508—532.

Kobaltsalz. Darstellung analog wie beim Nickelsalz. Die Lösung färbt sich blutrot und es fällt ein klein krystalliner, grün schillernder Niederschlag aus. Ausbeute 0,18 g. Er ist in Chloroform leicht, in Aceton, Äther und Petroläther mäßig löslich. Aus Aceton umkrystallisiert grün glänzende, derbe Krystallkörner. Schmelzp. 198°.

4,735 mg Subst.: 0,4155 ccm N (17°, 715 mm).

$C_{34}H_{46}N_4Co$ Ber. N 9,84 Gef. N 9,72.

Absorption: λ 515,4—504,7.

Kupfersalz. Zu 0,2 g Methen in Alkohol wurde eine alkoholische Kupferacetatlösung, die mit etwas konz. Ammoniak versetzt war, zugegeben. Nach kurzem Aufkochen schieden sich grün glänzende Kryställchen ab. Ausbeute 0,2 g. Sie sind in Alkohol schwer löslich, und lassen sich daraus umkrystallisieren. Schmelzp. 185—187°.

5,443 mg Subst.: 0,484 ccm N (19°, 760 mm).

$C_{34}H_{46}N_4Cu$ Ber. N 9,76 Gef. N 9,79.

Absorption: λ 517,3—503,4.

Zinksalz. Die alkoholische Lösung von 1,2 g Methen wurde mit alkoholischer, ammoniakalischer Zinknitratlösung versetzt und kurz aufgekocht. Nach einigem Stehen schieden sich orangefarbige, dünne Nadeln mit grüner Fluorescenz aus. Sie sind leicht löslich in Aceton, Äther, Chloroform und Petroläther. Aus Alkohol, in dem sie mäßig löslich sind, lassen sie sich umkrystallisieren. Schmelzp. 197°. Die verdünnte Lösung ist gelb und fluoresciert ebenfalls grün.

Digitized by Google

5,098 mg Subst.: 0,0459 ccm N (19°, 708 mm).

$C_{34}H_{46}N_4Zn$ Ber. N 9,73 Gef. N 9,81.

Absorption: λ 515,5—504,3. Schatten bis 475,2.

Ferrosalz. 1 Mol. Ferrochlorid wurde in Alkohol gelöst, zum Sieden erhitzt und zu einer ebenfalls zum Sieden erhitzten alkoholischen Lösung von 1 Mol. Methen gegeben. Nach Zusatz von wenig konz. Ammoniak schieden sich grün schillernde kurze Prismen aus, die abfiltriert wurden. Sie waren offenbar mit Eisenhydroxyd verunreinigt. Beim Versuch, sie aus Alkohol bei 78°, bei 50°, aus ammoniakalischem Alkohol umzukrystallisieren, zersetzten sie sich zum größten Teil unter Eisenhydroxydabscheidung. Stimmende Werte konnten bei der Analyse nicht erhalten werden. Das nur unreine Produkt beginnt bei 215° sich zu zersetzen.

Absorption: bei λ 523,0 Vorschatten, 460,6 Endabsorption.

Mercurisalz. 0,2 g Methen in Alkohol wurden mit alkoholischer Sublimatlösung versetzt, worauf sich ein roter Niederschlag abschied, der nach Umkrystallisieren aus Chloroform rote Nädelchen gibt. Fast unlöslich in Petroläther, schwer löslich in Aceton und Chloroform. Beilsteinsche Probe positiv. Schmelzp. ab 160° unter Zersetzung.

Reduktion des Di-kryptopyrryl-methens.

1. *Mit Natriumamalgam.* 0,1 g Methen in 30 ccm Alkohol gelöst, wurde mit überschüssigem 3-proc. Natriumamalgam versetzt, 1 ccm Wasser zugegeben und 1 Stunde in der Kälte digeriert. Nachdem keine Entfärbung eintrat, wurde noch 1 Stunde am Wasserbad am Rückfluß zum Sieden erhitzt, ohne daß Aufhellung der Farbe eintrat. Aus dem Alkohol konnte durch Fällen mit Wasser das Methen wiedergewonnen werden. Das Natriumamalgam war zersetzt.

2. *Mit Zinkstaub und Eisessig.* 0,05 g Methen wurden in 5 ccm Eisessig gelöst, mit Zinkstaub versetzt und zum Sieden erhitzt. Nach kurzem Kochen war Entfärbung eingetreten. Es wurde mit viel Wasser versetzt, alkalisch gemacht und ausgeäthert. Der Äther gab mit fester Pikrinsäure 0,02 g Pikrat vom Schmelzp. 135°. Mischschmelzpunkt mit Kryptopyrrolpikrat 135°.

Oxydation des Di-kryptopyrryl-methens.

1. *Mit Salpetersäure.* 0,1 g Methen wurde fein gepulvert und nach und nach in mit Eis gekühlte konz. Salpeter-

Digitized by Google

säure eingetragen. Die anfangs braune Lösung hellte sich nach einiger Zeit auf unter Entwicklung von Gasblasen. Nach dreitägigem Stehen wurde mit Wasser versetzt, wobei ein amorpher Körper ausfiel, von dem abfiltriert wurde. Das Filtrat wurde sodaalkalisch gemacht und ausgeäthert. Nach Trocknen mit Glaubersalz wurde der Äther verdampft. Der Rückstand erstarrte nach einiger Zeit zu langen farblosen Nadeln, die den Geruch des *Äthylmethylmaleinimids* zeigten. Ausbeute 0,02 g. Nach Umkrystallisieren aus Petroläther Schmelzp. 69°.

2. *Mit Chromsäure.* 0,3 g Methen wurden in der Kälte in 5 ccm Eisessig gelöst und langsam 0,2 g Chromsäure eingetragen. Am nächsten Tage wurde der Eisessig im Vakuum abdestilliert, mit Wasser aufgenommen, sodaalkalisch gemacht und ausgeäthert. Nach Trocknen mit Glaubersalz hinterließ der Äther einen gelben Sirup, der beim Stehen zu langen farblosen Nadeln vom Geruch des *Äthylmethylmaleinimids* erstarrte. Ausbeute 0,05 g. Aus Petroläther umkrystallisiert Schmelzp. 68°.

Einwirkung von Arsensäure auf Kryptopyrrol.

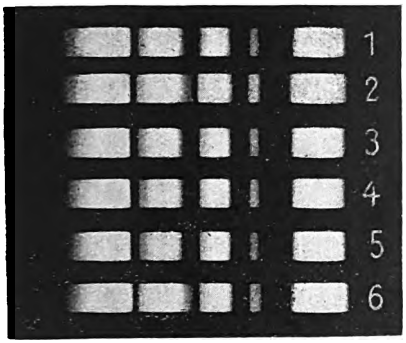
0,75 g Kryptopyrrol wurden mit 1,5 g Arsensäure auf dem Wasserbad bei 80° behandelt. Nach $^1/_2$ Stunde war eine breiige Masse entstanden, die sich allmählich braunrot färbte. Nach dreistündigem weiterem Erhitzen wurde etwas Alkohol zugegeben, so daß eine ölige Flüssigkeit entstand. Nach weiteren 3 Stunden wurde mit verdünntem Ammoniak versetzt und ausgeäthert. Es entstand eine tiefbraune ätherische Lösung, die mit 20-proc. Überchlorsäure versetzt, tiefrot wurde und neben öligen Schmieren auch einen krystallisierten Körper fallen ließ, der sich bei starkem Eindampfen des Äthers vermehrte. Es wurde scharf abgesaugt und mit etwas Alkohol gewaschen. Nach Digerieren mit etwas Alkohol in der Kälte wurde wieder abgesaugt und die zurückbleibenden rotbraunen Nadeln noch zweimal mit Alkohol ausgewaschen. Zuletzt wurde aus Alkohol umkrystallisiert. Die alkoholische Lösung der Nadeln gab mit 1 Tropfen wäßrigem Ammoniak glänzende braune Blättchen, die aus Alkohol umkrystallisiert, mit Dikryptopyrryl-methen keine Depression gaben. Schmelzp. 150°.

4,823 mg Subst.: 0,475 ccm N (17°, 722 mm).

$C_{17}H_{24}N_2$ Ber. N 10,94 Gef. N 11,01.

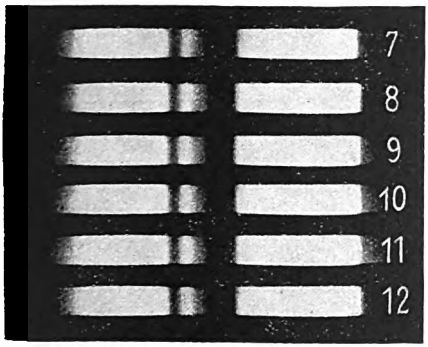
Digitized by Google

Absorptionsspektren.



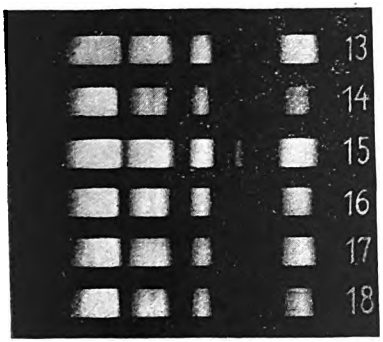
In Eisessig–Äther:

1. Ätioporphyrin Willstätter (aus Mesoporphyrin).
2. Ätioporphyrin (aus bromiertem Kryptopyrrolmethen).
3. Iso-ätioporphyrin. 1,4,5,8-Methyl-2,3,6,7-äthyl-porphin.
4. Iso-ätioporphyrin. 1,4,6,7-Methyl-2,3,5,8-äthyl-porphin.
5. Ätioporphyrin aus Opsopyrrol.
6. Hexamethyl-diäthylporphin.



In 10-proc. Salzsäure:

7. Ätioporphyrin Willstätter (aus Mesoporphyrin).
8. Ätioporphyrin (aus bromiertem Kryptopyrrolmethen).
9. Iso-ätioporphyrin. 1,4,5,8-Methyl-2,3,6,7-äthyl-porphin.
10. Iso-ätioporphyrin. 1,4,6,7-Methyl-2,3,5,8-äthyl-porphin.
11. Ätioporphyrin aus Opsopyrrol.
12. Hexamethyl-diäthylporphin.

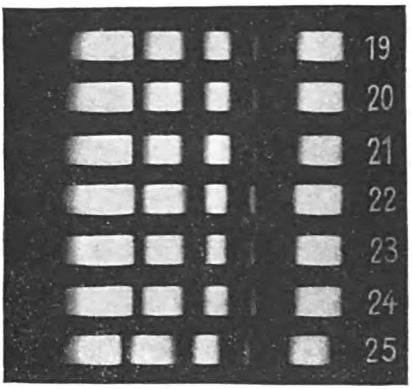


In Nitrobenzol:

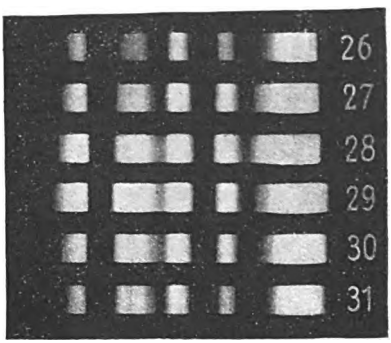
13. Ätioporphyrin.
14. Octamethylporphin.
15. Heptamethylporphin.
16. Heptamethyl-monoäthylporphin.
17. Hexamethyl- „
18. Hexamethyl-diäthylporphin.

Digitized by Google

Absorptionsspektren.



19. Ätioporphyrin (mit Klarer) in Chloroform–Äther.
20. Iso-mesoporphyrin-ester (mit Halbig) in Chloroform–Äther.
21. Iso-mesoporphyrin-ester (mit Treibs) in Chloroform–Äther.
22. Kopro-ester (mit Andersag) in Chloroform.
23. Iso-kopro-ester (mit Andersag) in Chloroform.
24. Iso-kopro-ester (mit Treibs) in Chloroform.
25. Proto-ester (mit Pützer) in Chloroform–Äther.



26. Oxydationskörper (mit Halbig) in Chloroform.
27. Oxydationskörper („ „) in Chloroform.
28. Oxydationskörper („ „) in Chloroform.
29. Oxydationskörper (mit Walach) in Chloroform.
30. Oxydationskörper („ „) in Chloroform.
31. Oxydationskörper („ „) in Chloroform.

Digitized by Google

Chebulinsäure. III;

von *Karl Freudenberg* und *Theodor Frank*.

Mit 1 Figur im Text.

(24. Mitteilung über Gerbstoffe und ähnliche Verbindungen.[1])

[Aus den chemischen Instituten der Technischen Hochschule Karlsruhe und der Universität Heidelberg.]

(Eingelaufen am 25. Januar 1927.)

In den beiden ersten Mitteilungen[2]) über die Chebulinsäure, den krystallisierten Gerbstoff der Myrobalanen, waren den schon vorher bekannten Spaltstücken, der Gallussäure und Glucose, zwei weitere zugefügt worden: eine krystallisierte Digalloyl-glucose und eine „Spaltsäure", $C_{14}H_{14}O_{11}$, die als Thalliumsalz krystallisiert. Damit waren etwa $^2/_3$ des Moleküls erschlossen; das letzte Drittel waren amorphe Produkte. Es konnte deshalb nicht entschieden werden, in welchem Mengenverhältnisse die Anteile des Moleküls zueinander stehen, vor allem, ob 2 oder 3 Gallussäurereste vorhanden sind. Die vorliegende Untersuchung befaßt sich mit der quantitativen Seite der Aufgabe.

Schon die Elementarzusammensetzung bedarf einer Korrektur; die in der Literatur angegebenen Werte früherer Autoren[3]) sind, soweit sie den Kohlenstoff betreffen, um 0,8 Proc. zu niedrig.

Das Äquivalent- und Molekulargewicht wurde auf alkalimetrischem und elektrometrischem Wege, sowie durch Gefrierpunktserniedrigung bestimmt. Die gewöhnliche Alkalimetrie versagt. Es gelingt aber, zu eindeutigen Werten zu kommen, wenn Chebulinsäure in überschüssigem Alkali gelöst und sofort mit Salzsäure zurücktitriert wird. Sobald

[1]) 23. Mitteilung: A. 451, 213 (1927).

[2]) I.: K. Freudenberg, B. 52, 1238 (1919); II.: derselbe mit Br. Fick, B. 53, 1728 (1920).

[3]) Zusammenstellung: B. 52, 1238 (1919).

Digitized by Google

eine Trübung der in Wasser fast unlöslichen Säure bestehen bleibt, ist der Neutralpunkt für das Carboxyl erreicht. Unter Berücksichtigung einer kleinen Korrektur, die sich aus der Löslichkeit der Chebulinsäure ergibt, wird auf diesem Wege ein Äquivalentgewicht von 962 (im Durchschnitt) erhalten. — Die elektrometrische Titration ist durch die Unlöslichkeit der Chebulinsäure erschwert. Sie wurde in aceton-wäßriger Lösung vorgenommen, ergab aber kein sehr deutliches Bild. Die unten mitgeteilte Kurve zeigt einen schwachen Knick an der Stelle, die einem Äquivalent von 977 entspricht. Im Gegensatz zur Chebulinsäure liefert die elektrometrische Titration der Gallussäure sehr gute Werte und ein klares Kurvenbild. Hier sei erwähnt, daß die Dissoziationskonstanten der Chebulinsäure und der Gallussäure ungefähr gleich sind.

Die direkte Molekulargewichtbestimmung der wasserfreien Säure läßt sich in Eisessig und Bernsteinsäure-dimethylester ausführen. Die erhaltenen Werte, im Durchschnitt 875, sind allerdings etwas niedriger als die oben mitgeteilten, die auf Grund der folgenden Untersuchungen als die richtigeren zu gelten haben. Der genaue Wert dürfte 958 sein.

Bestimmung der Bestandteile der Chebulinsäure.

Die nach Art der Tanninhydrolyse mit Schwefelsäure ausgeführten Bestimmungen liefern wie beim Tannin eine unreine Gallussäure. Während beim Tannin die maximale Ausbeute bei 72stündigem Erhitzen auf 100° in 5-proc. Schwefelsäure erhalten wird, ist bei der Chebulinsäure das Maximum der Abscheidung schon nach 35 Stunden erreicht. Der Leerversuch an einem Gallussäure-Glucosegemisch, das der gleichen Behandlung unterworfen wurde, ergab, daß mindestens 5,5 Proc. als Verlust zuzuzählen sind. Unter Berücksichtigung dieser Korrektur wurden 46 Proc. Gallussäure erhalten. Der Wert ist aber infolge einer huminartigen Beimengung ungenau, die bei der Chebulinsäure stärker auftritt als beim Tannin und bei früheren Bestim-

Digitized by Google

mungen[1]) sogar Werte bis zu 51 Proc. vorgetäuscht hat. Das Maximum der Glucoseausbeute stellt sich bei der gleichen Versuchsdauer ein; dabei wurden 11,5 Proc. isoliert, die sich durch eine entsprechende Verlustrechnung auf 12,5 Proc. erhöhen. An diesen Zahlen fällt auf, daß kaum mehr als die Hälfte des Moleküls erschlossen ist und ferner, daß wesentlich mehr Gallussäure auf den Zucker kommt, als einer Digalloylglucose entspricht. Entweder ist bei dem Versuch ein großer Teil des Zuckers nicht aufgefunden worden, oder das Verhältnis von Gallussäure und Zucker ist anders als ursprünglich angenommen.

Der alkalische Abbau konnte naturgemäß nur zu einer Bestimmung der Gallussäure, nicht der Glucose führen; die Reaktion vollzieht sich mit meßbarer Geschwindigkeit bei 30° in überschüssiger $^n/_5$-Natronlauge. Die Flüssigkeit muß vor Sauerstoff geschützt bleiben. Der Fortgang des Abbaus wird titrimetrisch verfolgt. Er ist nach 12 Tagen beendet. Auf diese Weise wurden 38 Proc. Gallussäure isoliert. Ein Kontrollversuch an einem Gemisch von Gallussäure und Glucose zeigt, daß die Ausbeute mindestens auf 45 Proc. zu erhöhen ist. Demnach stimmen die Gallussäurewerte bei saurem und alkalischem Abbau genügend überein.

Der fermentative Abbau der Chebulinsäure wird erschwert durch ihre Schwerlöslichkeit. Diese Schwierigkeit läßt sich umgehen, wenn der Abbau mit Tannase in acetonwäßriger Lösung (1 : 4) ausgeführt wird. Die Mischung bleibt mehrere Tage bei 30° stehen, bis die von freiwerdender Gallussäure herrührende Aciditätszunahme zum Stillstand gekommen ist. Alsdann wird nach Entfernung des Acetons die Gallussäure durch Krystallisation und Ausäthern isoliert und der nunmehr im Wasser leicht lösliche Gerbstoffrest zur erneuten Behandlung mit Tannase hingestellt. Der Versuch führte zu 51 Proc. Gallussäure, die dazu noch in sehr reinem Zustande auftrat. Überraschend war, daß nur 2,5 Proc. Zucker aufzufinden waren, während große Mengen

[1]) E. Fischer u. M. Bergmann, B. 51, 314 (1918); K. Freudenberg, B. 52, 1242 (1919).

Digitized by Google

eines mit Bleiacetat fällbaren Gerbstoffrestes übrig blieben, in dem also noch bedeutende Anteile des Zuckers enthalten sein mußten. Ihn mit Emulsin und Tannase in Freiheit zu setzen, gelang nicht. Schwefelsäure förderte nur weitere 5,5 Proc. Zucker zutage. Es war daraus zu folgern, daß etwa freiwerdender Zucker in Gegenwart der Schwefelsäure mit der Spaltsäure Kondensationen eingeht. Diese Auffassung wird gestützt durch die Beobachtung, daß bei der Hydrolyse sehr reichliche Mengen schwarzer Kondensationsprodukte auftreten. Infolgedessen wurde versucht, den zuckerhaltigen Gerbstoffrest durch Verkochen mit Wasser zu hydrolysieren; aber auch hierbei wurden nur weitere 3,5 Proc. Zucker gefunden. Durch Zusammenwirken von Tannase und heißem Wasser wurden somit nur 6 Proc. Glucose in Freiheit gesetzt. Dieses letztere Ergebnis ist um so merkwürdiger, als bei der direkten Verkochung der Chebulinsäure in Wasser ohne vorherige Behandlung mit Tannase ein Quantum Digalloyl-glucose gewonnen wird, welches allein schon über 10 Proc. Glucose enthält. Es geht daraus unzweideutig hervor, daß die Bindung zwischen Glucose und Spaltsäure in Wasser von 100° außerordentlich viel leichter getrennt wird, wenn die Glucose–Spaltsäureverbindung noch mit Gallussäure beladen ist, daß jedoch diese Hydrolyse erschwert wird, sobald die Gallussäure vorher durch Tannase abgetrennt ist. Diese Feststellung führte zu dem endgültigen Spaltverfahren, das mit der Hydrolyse durch kochendes Wasser beginnt und mit einer Tannasespaltung abschließt. Während der ersten Phase, der 26 stündigen Hydrolyse in Wasser, zerfällt das Molekül größtenteils in Digalloyl-glucose, Gallussäure und Spaltsäure. Freier Zucker tritt hierbei noch nicht auf. Dagegen bleibt, wie schon eingangs erwähnt, ein großer Teil des Moleküls als undefinierbarer Gerbstoffrest übrig. In diesem muß die für Tannase unangreifbare Bindung zwischen Glucose und Spaltsäure größtenteils aufgehoben sein. Wahrscheinlich besteht dieser Gerbstoffrest aus Monogalloyl-glucose und in den Sirupen nicht mehr krystallisierender, vielleicht auch stereoisomerer Digalloyl-glucose, sowie möglicherweise aus

Digitized by Google

einer Verbindung der Gallussäure mit der Spaltsäure. Alle diese Bruchstücke sollten durch Tannase weiter zerlegbar sein. Dies hat der Versuch bestätigt. Wenn die zuvor in Wasser 26 Stunden lang verkochte Chebulinsäure mit Tannase angesetzt wird, so werden insgesamt erhalten: 50,2 Proc. Gallussäure, 17,4 Proc. Glucose, 30 Proc. recht reiner Spaltsäure und 6 Proc. eines Gerbstoffrestes, in dem sich Glucose und Spaltsäure schätzungsweise im Gewichtsverhältnis 1:2 befinden dürften. Insgesamt wurden 104 Proc. der angewendeten Chebulinsäure wieder gefunden, während nach der unten mitgeteilten Gleichung infolge der Wasseraufnahme 109 Proc. erwartet werden sollten. Das Ergebnis spricht eindeutig dafür, daß auf eine Glucose 3 Gallussäuren entfallen; durch die Isolierung der Digalloyl-glucose ist bewiesen, daß zwei Gallussäuremoleküle unmittelbar an der Glucose haften. Ob das dritte, offenbar leichter abspaltbare Molekül auch mit einem Zuckerhydroxyl verestert ist oder in dem Reste der Spaltsäure haftet, bleibt dahingestellt. Eine Verbindung von drei Gallussäuren, einer Glucose und einem Mol. der zweibasischen Spaltsäure $C_{14}H_{14}O_{11}$ hat, wenn 5 Mol. Wasser abgezogen werden, das Molekulargewicht 958.

$C_{41}H_{34}O_{27}$	Ber.	Gef.
	C 51,37	51,47
	H 3,57	3,45
Mol.-Gew.	958	872—977; Durchschnitt etwa 940.
Gallussäure	53,2	51,0
Spaltsäure	37,0	30,0
Glucose	18,8	17,4
Gerbstoffrest	—	6,0
	109,0	104,4

Von den fünf bei der Hydrolyse aufgenommenen Molen Wasser entfallen drei auf die Bindung der Gallussäure. Da aus Methylchebulinsäure nur Trimethyl-gallussäure festgestellt wurde (W. Richter), sind die Carboxyle aller drei Gallussäuremoleküle an der Bindung beteiligt. Das freie Carboxyl der Chebulinsäure gehört also der zweibasischen Spaltsäure an, deren anderes Carboxyl gebunden ist, und

Digitized by Google

zwar entweder durch Lactonbindung in der Spaltsäure selbst oder, was wahrscheinlicher ist, durch Veresterung mit einem Hydroxyl der Glucose. Für die zweite Bindung zwischen Spaltsäure und Glucose steht kein Carboxyl zur Verfügung. Es kann hier nur ein phenolisches oder aliphatisches Hydroxyl der Säure beteiligt sein, so daß für diese Bindung ausschließlich die Carbonylgruppe des Zuckers in Betracht kommt. Es ist also anzunehmen, daß in der Chebulinsäure das Glucosid der Spaltsäure vorliegt, deren eines Carboxyl frei ist, während das andere wahrscheinlich in Esterbindung am Zucker haftet. Auf dieses Gebilde sind drei esterartig gebundene Gallussäuren verteilt, von denen mindestens zwei an den Hydroxylen der Glucose haften. Summarisch läßt sich der Abbau der Chebulinsäure folgendermaßen formulieren:

$$\underset{\text{Chebulinsäure (958)}}{C_{41}H_{34}O_{27}} + 5H_2O = \underset{\text{3 Galluss.}}{3C_7H_6O_5} + \underset{\text{1 Glucose}}{C_6H_{12}O_6} + \underset{\text{1 Spaltsäure.}}{C_{14}H_{14}O_{11}}$$

Versuche.

Reinigung der Chebulinsäure.

Da der Gerbstoff von heißem Wasser verändert wird, ist beim Umkrystallisieren Vorsicht geboten. 100 g des Rohprodukts[1]) werden in 2 Liter Wasser von 85° eingetragen. Die rotbraune Lösung wird von Ellagsäure und anderen Beimengungen durch ein geheiztes Filter befreit; die Säure fällt sofort als dicker Brei aus und wird nach raschem Abkühlen abgesaugt und gut gewaschen. Die gelbe Mutterlauge enthält keine krystallisierenden Anteile mehr. Verlust: 12 Proc.

Zur weiteren Reinigung wird im Vakuum bei 40—50° entwässert. 25 g werden in 100 ccm trockenen Acetons

[1]) „Eutannin", H. Thoms, Arb. a. d. Pharm. Inst. Berlin 9, 78 (1912); E. Fischer u. M. Bergmann, B. 51, 314 (1918); Rohe Chebulinsäure war früher als Eutannin im Handel, das vermutlich nach Paessler u. Hoffmann, Lederindustrie (Ledertechn. Rundsch. 1913, 129) dargestellt wurde. (Vgl. Freudenberg, Chemie d. nat. Gerbstoffe, Berlin 1920, S. 86.)

Digitized by Google

gelöst und mit so viel Benzol versetzt, daß etwa $^1/_5$ des Gerbstoffs mitsamt den Verunreinigungen ausgefällt wird. Die überstehende helle, klare Flüssigkeit wird abgegossen und der Rückstand erneut durch wenig Aceton und Benzol gereinigt. Der Abguß wird dem ersten zugefügt, mit Wasser versetzt und so lange im Vakuum eingeengt, bis die organischen Lösungsmittel vertrieben sind. Dabei fällt die Chebulinsäure aus. Sie wird abgesaugt, noch feucht in Methylalkohol gelöst und durch Wasser gefällt; die Mutterlauge liefert beim Eindampfen im Vakuum noch weitere Anteile.

$$[\alpha]_{578} \text{ in Alkohol–Wasser (3 : 1 Vol.)} = \frac{+\ 2{,}43^0 \cdot 8{,}931}{0{,}375\ (\text{wasserfrei}) \cdot 1{,}00 \cdot 0{,}880} = +\ 65{,}1^0.$$

Der Gerbstoff verliert während 4 Stunden unter 15 mm Druck bei 78° über Phosphorpentoxyd 14,5 Proc. Wasser. $C_{41}H_{34}O_{27} \cdot 9\,aq$ (1120). Ber. aq 14,45.

0,1448, 0,1831 g wasserfreie Subst.: 0,2734, 0,3451 g CO_2, 0,0449, 0,0560 g H_2O.

$C_{41}H_{34}O_{27}$ (958)	Ber.	C 51,37	H 3,57
	Gef.	„ 51,51, 51,42	„ 3,47, 3,42.

Titration. Die direkte alkalimetrische Bestimmung durch Tüpfeln auf Lackmuspapier gibt bei der Chebulinsäure im Gegensatze zur Gallussäure unscharfe Zahlen. Da die Säure jedoch in kaltem Wasser äußerst schwer löslich ist, kann sie im überschüssigen Alkali gelöst und mit Säure zurücktitriert werden. Dabei muß die Löslichkeit des Gerbstoffs berücksichtigt werden. Sie wurde in Wasser bei 20° zu 0,250 g im Liter bestimmt; durch Lösen in überschüssiger, sehr verdünnter Lauge und Ausfällung mit Salzsäure wurde gefunden, daß 1 Liter der Lösung 0,230 g enthalten muß, damit bei 20° eine bleibende Trübung auftritt. Demnach sind für jeden Kubikzentimeter des Titrationsgemisches 0,24 mg Chebulinsäure abzuziehen.

0,2894 g wasserfreie Säure in 50 ccm $^n/_{50}$-NaOH gelöst; bleibende Trübung nach Zugabe von 3,62 ccm $^n/_5$-HCl-Lösung = 54 ccm; Abzug 13,0 mg. 0,2764 g verbrauchen somit 13,8 ccm $^n/_{50}$ = 0,276 ccm n-Lauge.

0,4633 g in 100 ccm $^n/_{50}$-NaOH: 7,70 ccm $^n/_5$-HCl; Abzug 25,7 mg; 0,4376 g = 0,460 ccm normal.

0,3812 g in 100 ccm $^n/_{50}$-NaOH: 8,10 ccm $^n/_5$-HCl; Abzug 25,9 mg; 0,3553 g = 0,380 ccm normal.

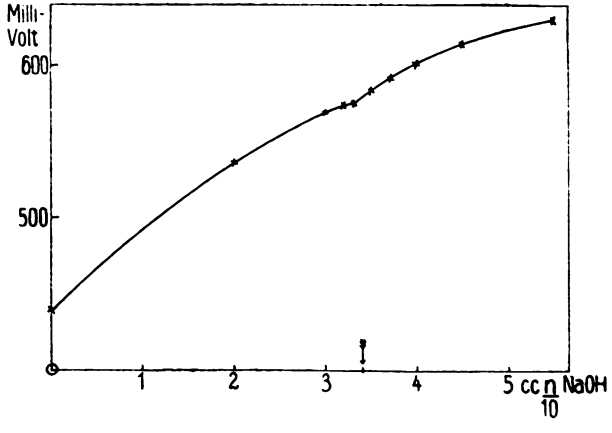
Gefundenes Äquivalent: 1001, 951, 935; Durchschnitt: 962.

Die Chebulinsäure wurde elektrometrisch in Aceton–Wasser titriert und die H-Ionenkonzentration, verglichen mit Gallussäure, ermittelt.

Digitized by Google

0,332 g wasserfreie Chebulinsäure wurden in Wasser–Aceton (4 : 1) gelöst (1-proc. Lösung) und als Wasserstoffelektrode gegen eine gesättigte Kalomelelektrode geschaltet. Die Kurve zeigt einen schwachen Knick, der nach Zugabe von 3,40 ccm $^n/_{10}$-NaOH auftritt. — 0,332 g wasserfreie Chebulinsäure benötigen also 3,40 ccm $^n/_{10}$-NaOH. Äquivalent = 977.

0 ccm $^n/_{10}$-NaOH = 440 Millivolt = p_H = 3,29
2 ccm $^n/_{10}$-NaOH = 535
3 ccm $^n/_{10}$-NaOH = 570
3,2 ccm $^n/_{10}$-NaOH = 573
3,3 ccm $^n/_{10}$-NaOH = 575
3,5 ccm $^n/_{10}$-NaOH = 584
3,7 ccm $^n/_{10}$-NaOH = 592
4 ccm $^n/_{10}$-NaOH = 601
4,5 ccm $^n/_{10}$-NaOH = 615
5,5 ccm $^n/_{10}$-NaOH = 630



Elektrometrische Titration der Chebulinsäure.

In Aceton–Wasser zeigt die obige Chebulinsäurelösung ein p_H = 3,29.

Molekulargewicht.

Eisessig, K = 38,9.

g Lösungsmittel	g Substanz (entwäss.)	Δ	Mol.-Gew.
29,09	0,3616	0,550	879
29,73	0,455	0,653	911

Bestimmung in Bernsteinsäure-methylester: K = 55,5.

Um die wasserfreie Säure in dem Ester völlig in Lösung zu bringen, mußte auf 70° erwärmt werden.

Digitized by Google

g Lösungsmittel	g Substanz	Δ	Mol.-Gew.
14,57	0,2832	0,125	863
14,57	0,4170	0,195	814
16,35	0,3125	0,118	899

Durchschnitt 875.

Hydrolysen.

Durch Schwefelsäure: Je 5 g wasserfreie Säure wurden mit 50 ccm 5-proc. Schwefelsäure auf 100° erhitzt. Die Lösung wurde dann direkt mit Äther im Apparat extrahiert. Zur Gewinnung der Glucose wurde die Schwefelsäure durch Bariumhydroxyd sorgfältig entfernt und die Gerbstofflösung nach dem beim Tannin beschriebenen Verfahren auf Glucose verarbeitet.[1]) Hierzu sei bemerkt, daß in die heißen Suspensionen des Bleiniederschlags Kohlensäure eingeleitet wurde und sie nach dem Erkalten unter Kohlensäuredruck geschüttelt wurden. Dadurch konnten die Ausbeuten an Glucose um 1—1,5 Proc. verbessert werden.

Stunden	Proc. Gallussäure	Proc. Glucose
13	40,5	5,4
26	42,3	6,8
30	42,3	11,1
35	42,8	10
35	43,8	11,5
40	42,5	11,6
45	39,3	10
50	34,9	—
70	28,4	9

Eigenartig ist, daß bereits nach 13 Stunden 40,5 Proc. Gallussäure gefunden wurden.

Um die Verluste annähernd feststellen zu können, wurden 9,6 g wasserfreie Gallussäure und 3,17 g wasserfreie Glucose (3 : 1 Mol), in 150 ccm 5-proc. Schwefelsäure gelöst und 35 Stunden auf 100° erhitzt. Durch Ätherextraktion konnten 9,07 g Gallussäure (Verlust 5,5 Proc.) gefunden werden. Der Durchschnitt für Glucose war 2,85 g; Verlust im Mittel: 10 Proc.

Die oben angegebenen Werte dürfen demnach mindestens auf 46 Proc. und 12,5 Proc. erhöht werden. — Indes scheinen bedeutendere Verluste durch Kondensation mit Spaltsäure hervorgerufen zu werden.

[1]) B. **45**, 923 (1912); **52**, 184 (1919).

Digitized by Google

Durch Alkali: 5 g wasserfreie Chebulinsäure wurden in 300 ccm (10 Mol) $^n/_5$-NaOH gelöst und unter Wasserstoff im Brutschrank (32°) stehen gelassen. Nach Ablauf bestimmter Zeitabschnitte wurden jeweils 10 ccm der Lösung mit 10 ccm $^n/_5$-Schwefelsäure übersäuert und mit $^n/_{10}$-NaOH zurücktitriert. — Als nach 12 Tagen keine Aciditätszunahme mehr festgestellt werden konnte, wurde die Gerbstofflösung mit Schwefelsäure neutralisiert und mit so viel weiterer Schwefelsäure versetzt, daß 5 Proc. freie Säure vorhanden waren. Durch Ausäthern im Apparat wurden 1,88 g (37,6 Proc.) Gallussäure erhalten. Um zu sehen, ob die Hydrolyse beendet war, wurde 26 Stunden auf 100° erhitzt. Es trat nur eine geringe Menge neuer Gallussäure auf, wodurch sich die Gesamtgallussäure auf 38,1 Proc. erhöhte. Aufschluß über die in Rechnung zu ziehenden Verluste gab ein blinder Versuch an einem Gallussäure–Glucosegemisch, das unter gleichen Bedingungen stehen blieb. Der Verlust an Gallussäure betrug 18 Proc. Danach müßte die gesamte abgespaltene Gallussäure 45 Proc. betragen.

Chebulinsäure wurde in der 10fachen Menge 5-proc. Natronlauge gelöst, und in einer Druckflasche auf 100° erhitzt. Die mit Schwefelsäure übersäuerte Lösung wurde mit Äther extrahiert.

3,00 g wasserfreie Säure — 2 1/2 Stunden 100° — 1,175 g = 39,2 Proc. Gallussäure.

3,00 g wasserfreie Säure — 5 Stunden 100° — 1,169 g = 38,9 Proc. Gallussäure.

Sicher sind auch hier große Verluste in Rechnung zu setzen.

Durch Wasser[1]):

10 g reine wasserfreie Chebulinsäure wurden in 400 ccm Wasser gelöst und 24 Stunden am Rückflußkühler gekocht.

An Spaltstücken konnten isoliert werden:

1,95 g freie Gallussäure, durch Ausäthern gewonnen.

2,65 g Digalloyl-glucose, durch Umkrystallisieren gereinigt.

2,854 g Thalliumsalz der Spaltsäure.

[1]) B. 53, 1728 (1920).

Digitized by Google

Dies sind: 35 Proc. Gallussäure, 9,8 Proc. Glucose und 12 Proc. Spaltsäure.

In der Mutterlauge wurde vergebens nach freier Glucose gesucht. Der amorphe Thalliumniederschlag wurde im wäßrigen Aceton (1:1) mit Salzsäure zersetzt und die regenerierte Gerbstofflösung einer 16stündigen Hydrolyse mit 5-proc. Schwefelsäure unterworfen. — Es resultierten weitere 4 Proc. Gallussäure und 1 Proc. Glucose. Hierdurch wird deutlich, daß ein Teil der fehlenden Spaltstücke in dem amorphen Thalliumniederschlag zu suchen ist.

Ein zweiter Versuch lieferte insgesamt 41 Proc. Gallussäure. Nachdem 26 Stunden erhitzt war, wurde durch verlängertes Kochen keine weitere Gallussäure mehr abgespalten.

Durch Tannase: 10 g wasserfreie Chebulinsäure wurden in 2 Litern Wasser–Aceton (4:1) gelöst und bei 32° im Brutschrank mit Tannase (0,6 g vom Spaltwert 140) stehen gelassen, bis keine Zunahme der Acidität mehr festgestellt werden konnte. Die Säurezunahme wurde nach der Tüpfelmethode auf Lackmus mit $^{n}/_{10}$-NaOH festgestellt. Die Anfangsacidität betrug 180 ccm $^{n}/_{10}$-NaOH für 10 g Chebulinsäure. Sie stieg innerhalb von 15 Tagen auf 470 ccm $^{n}/_{10}$-NaOH und fiel durch Entfernung der Gallussäure auf 175 ccm $^{n}/_{10}$-NaOH. Durch Ätherextraktion im Apparat konnten 5,1 g, also 51 Proc., wasserfreie Gallussäure zur Wägung gebracht werden. — An Glucose wurden nur 2,5 Proc. nachgewiesen. Ein Teil der Gerbstofflösung wurde der mehrmaligen Hydrolyse mit 1-proc. Schwefelsäure bei 100° unterworfen. Eine neue Menge an Gallussäure konnte nicht erhalten werden; an Zucker zu obigen 2,5 Proc. noch 5,5 Proc., insgesamt also 8 Proc. — Ein anderer Teil der Lösung wurde bei 32° der Einwirkung von Emulsin, und zwar bei dem für Emulsin günstigsten $p_H = 5$, ausgesetzt. Diese Wasserstoffionenkonzentration wurde durch Neutralisation mit Strontiumhydroxyd eingestellt. Eine Spaltung fand nicht statt. Versuche, die mutmaßliche Verbindung der Glucose mit der Spaltsäure zu isolieren, schlugen fehl. Auch ihre Zerlegung durch kochendes Wasser befriedigte

Digitized by Google

nicht. Durch 32stündiges Kochen nahm die Acidität nur wenig zu. Eine Untersuchung auf Glucose ergab nur 6 Proc. einschließlich der schon isolierten 2,5 Proc.

Durch Kombination von Wasser und Tannase: 10 g wasserfreie Chebulinsäure wurden 26 Stunden in 400 ccm Wasser am Rückflußkühler gekocht. Die Gerbstofflösung wurde dann auf 2 Liter verdünnt und die Acidität zu 410 ccm $^{n}/_{10}$-NaOH bestimmt. Durch die Einwirkung von Tannase (0,5 g vom Spaltwert 130) stieg die Acidität innerhalb von 5 Tagen auf 550 ccm $^{n}/_{10}$-NaOH. Nun wurde die Lösung auf 50 ccm eingeengt und der Ätherextraktion unterworfen. Dadurch wurden 4,64 g wasserfreie Gallussäure erhalten. Die Mutterlaugen wurden der extrahierten Gerbstofflösung wieder beigefügt, die auf 1 Liter verdünnt und aufs neue mit Tannase hingestellt wurde.

Die Anfangsacidität war jetzt . . . 280 ccm $^{n}/_{10}$
Sie stieg innerhalb von 4 Tagen auf 320 ccm $^{n}/_{10}$

Durch Ausäthern wurden weitere 0,375 g wasserfreie Gallussäure erhalten. Also insgesamt 5,02 g (50,2 Proc.).

Die durch Entnahme der Titrationsproben entstehenden Verluste sind jeweils berücksichtigt worden.

Die verbleibende Gerbstofflösung wurde wie üblich auf Glucose verarbeitet. Es wurden gefunden:

durch Polarisation	1,72 g
durch Titration	1,70 g
durch Gärung	1,68 g
gravimetrisch	1,69 g
Im Durchschnitt	1,70 g,

die bei der Berücksichtigung der Probeentnahme 17,5 Proc. gleichkommen.

In einer Kontrollbestimmung, die wir Herrn G. Steinbrunn verdanken, wurden aus 10 und 34 g Chebulinsäure 17,9 und 17,1 Proc. Glucose isoliert.

Der bei der Zuckerbestimmung anfallende Bleiniederschlag wurde durch überschüssige Schwefelsäure zerlegt, die Lösung vom Bleisulfat filtriert und durch Bariumhydroxyd von der Schwefelsäure befreit. Die Gerbstofflösung wurde stark eingeengt und die Tannase durch Fällen mit

Digitized by Google

Aceton beseitigt. Das Filtrat wurde im Vakuum stark eingeengt und 5 Tage im Apparat ausgeäthert. Der Äther hinterließ beim Verdunsten einen hellgelben Sirup, der exsiccatortrocken 2,94 g wog und neben einem geringen amorphen Niederschlag (0,5 g) durch Fällung mit Thalliumbicarbonat 5,95 g Thalliumsalz ergab; dem entsprechen 2,8 g freie Spaltsäure (30 Proc.).

Die extrahierte Lösung wurde eingeengt und stellte eine dunkelbraune, sirupöse Masse dar, die Gerbstoffeigenschaften zeigte und exsiccatortrocken 0,42 g wog. Hierzu sind noch etwa 0,2 g aus dem oben erwähnten amorphen Thalliumniederschlag zu rechnen. Der Gerbstoffrest beträgt also 0,6 g oder 6 Proc.

Berichtigungen.

Bd. 450, S. 116 lies statt $C_8H_{14}NO$: $C_8H_{11}NO$.
„ 450, „ 188 in der zweiten Formel unten rechts lie statt CH_2: CH_3.
„ 450, „ 202, Anm. 2 statt H 97, 168 H 131, 241 (1923).
„ 450, „ 210, Zeile 2 von oben lies statt Iso-ätioporphyrin: Iso-koproporphyrin.
„ 450, „ 216, „ 12 von unten lies statt 152° u. Z.: 157°—158°.
„ 450, „ 218, „ 17 von oben lies statt 256°: 236°.

(Geschlossen den 26. Februar 1927.)

Digitized by Google

Register

über

Band 449, 450, 451 und 452.

Sachregister.

N-Acylindazole, Synthesen, v. Auwers u. Frese 450, 273.
Ätioporphyrin, Fischer u. Klarer 450, 181.
Alkyl-lactolide d. Salicylaldehyds, Bergmann u. v. Lippmann 452, 135.
Allyl, Wanderung des, Claisen u. Tietze 449, 81.
Aminoxyde, optisch-aktive, Meisenheimer, Glawe, Greeske, Schorning u. Vieweg 449, 188.
Amylose, Individualgruppe der, Bergmann u. Knche 452, 141.
p-Arylsulfon-azo-phenole, Borsche u. Frank 450, 75.
Asparagin, Dehydrierung, Bergmann, Kann u. Miekeley 449, 135.
Azoesterreaktion, Ursachen, Diels u. Alder 450, 237.
Benz-α,β-isoxazol, Lindemann u. Thiele 449, 68.
Berlinerblau, Reihlen u. Zimmermann 451, 75.
Blutfarbstoff, Abbau d., Fischer u. Treibs 450, 132.
Catechinabkömmlinge, Synthesen, Freudenberg u. Harder 451, 213.
Cellulose, Acetolyse d., Hess u. Friese 450, 40.
——, Bemerk. z. Konst., Schultze u. Hess 450, 65.
——, Konst., Pringsheim 451, 308.
Cellulosefasern, Fremdsubstanz in, Micheel u. Reich 450, 59.
Chebulinsäure, Freudenberg u. Frank 452, 303.
Chinonhydrazonen u. p-Oxyazoverbindungen, Bez. zwischen, Borsche u. Frank 450, 75.
Dekaline, stereoisomere, Hückel 451, 109.
β,β'-Dimethylpyrrol, Synthese, Fischer u. Walach 450, 109.
Dipeptide u. Dipeptidanhydride, Synthese, Bergmann, Stern u. Witte 449, 277.
Ergosterin d. Hefe, Reindel, Walter u. Rauch 452, 34.
Flavone, Übergänge zu Catechine, Freudenberg u. Kammüller 451, 209.
Glucose, Lage des O-Ringes, Micheel u. Hess 450, 21.
Hämopyrrol, Synthese, Fischer u. Klarer 450, 181.

Digitized by Google

Haftfestigkeit org. Radikale, Kindler **450**, 1; **452**, 90.
—— org. Reste, v. Braun, Kühn u. Weismantel **449**, 249.
Halochromie, Skraup u. Eisemann **449**, 1.
Hydrazine, Umsetzung mit Oxymethylen-ketonen, v. Auwers u. Mauss **452**, 182.
Hydrindan, Stereoisomerie, Hückel u. Friedrich **451**, 132.
Indazolderivate, Wanderung von Acylen, v. Auwers u. Demuth, **451**, 282.
Inulin, indiv. Atomgruppe, Bergmann u. Knehe **449**, 302.
Iridinsäure, Synthese, Mauthner **449**, 102.
Iso-ätioporphyrin, Fischer u. Halbig **450**, 151.
Isodialursäure, Biltz u. Paetzold **452**, 67.
Iso-mesoporphyrin, Synthese, Fischer u. Halbig **450**, 151.
Katalase, v. Euler u. Josephson **452**, 158.
Komplexisomerie, Hertel **451**, 179.
Kopro- u. Iso-koproporphyrin, Synthese, Fischer u. Andersag, **450**, 201.
Lactolide, Strukturproblem d. assoziierenden, Bergmann **452**, 121.
Licho-hexosan u. Lichenin, Bergmann u. Knehe **452**, 151.
Lichosan, Bez. zum Lichenin, Pringsheim u. Routala **450**, 255.
Mercurierungsvorgang, Mech., Maschmann **450**, 85, 98, 318.
Metallcyanide, komplexe, Reihlen u. Zimmermann **451**, 75.
p'-Methylchalkon, Weygand u. Matthes **449**, 29.
Molekülverbindungen, Dichte einiger, Skraup u. Eisemann **449**, 1.
——, organische, Rheinboldt **451**, 256.
Morphiumalkaloide, v. Braun und Cahn **451**, 55.
——, Konstitution, Schöpf **452**, 211.
Naphtole, homologe, Alberti **450**, 304.
N_2O_4 u. N_2O_3, Konst., Reihlen u. Hake **452**, 47.
Nitro- u. *gem*-Dinitroäthylene Lipp **449**, 15.
Nitro- u. Nitrosokörper, Additionsverb. an Zinn- u. Titantetrachlorid, Reihlen u. Hake **452**, 47.
Nitrosylchlorid, Einwirkung auf aliph. Aldoxime, Rheinboldt u. Dewald **451**, 273.
—— auf arom. Aldoxime, Rheinboldt **451**, 161.
Octamethylporphin, Synthese, Fischer u. Walach **450**, 164.
Opso-pyrrol, Synthese, Fischer u. Halbig **450**, 151.
Oxime, neue Art der Umlagerung, Neber u. v. Friedolsheim **449**, 109.
——, neue Umlagerungen von, Diels, Buddenberg u. Wang **451**, 223.
Oxy-2-indoxazen, Lindemann u. Schultheis **451**, 241.
Peroxydase, Hemmung durch Hydroperoxyd, Willstätter u. Weber **449**, 175.
——, Quantitative Best., Willstätter u. Weber **449**, 156.
Phenol-allyläther, Wanderung d. Allyls, Claisen u. Tietze **449**, 81.

Digitized by Google

Phenylhydrazone, neue Umlagerungen, Diels, Buddenberg u. Wang **451**, 223.
Phosphinoxyde, optisch-aktive, Meisenheimer, Casper, Höring, Lauter, Lichtenstadt u. Samuel **449**, 213.
Porphyrine, Oxydation, Fischer, Halbig u. Walach **452**, 268.
——, Wiederaufbau, Fischer u. Treibs **450**, 132.
Porphyrinsynthese, neue, Fischer, Halbig u. Walach **452**, 268.
Radikale, bei chem. Reaktionen, Wieland, Hintermaier u. Dennstedt **452**, 1.
Tetra-acetyl-β-d-glucosen, zwei, Helferich u. Klein **450**, 219.
Tetrophan u. Derivate, v. Braun **451**, 1.
Trimethylcellulose, Krystall., Hess u. Pichlmayr **450**, 29.
2,3,6-Trimethylglucose, Micheel u. Hess **449**, 146.
2,3,4-Trimethylpyrrol, Fischer u. Walach **450**, 109.
Trisaccharide, Synthese einiger, Helferich u. Schäfer **450**, 229.
Wanderung von Acylen bei Indazolder., v. Auwers u. Demuth **451**, 282.
—— des Allyls in Phenol-allyläthern, Claisen u. Tietze **449**, 81.

Autorenregister.

Alberti, B. **450**, 304.
Alder, K. siehe O. Diels.
Andersag, H. siehe H. Fischer.
Auwers, K. v. und W. Demuth **451**, 282.
Auwers, K. v. und E. Frese **450**, 273.
Auwers, K. v. und H. Mauss **452**, 182.

Bergmann, M. **452**, 121.
Bergmann, M., E. Kann und A. Miekeley **449**, 135.
Bergmann, M. und E. Knehe **449**, 302; **452**, 141. 151.
Bergmann, M. und E. v. Lippmann **452**, 135.
Bergmann, M., F. Stern und Ch. Witte **449**, 277.
Biltz, H. und H. Paetzold **452**, 67.
Borsche, W. und R. Frank **450**, 75.
Braun, J. v. **451**, 1.
Braun, J. v. und R. S. Cahn **451**, 55.
Braun, J. v., M. Kühn und J. Weismantel **449**, 249.
Brinkmann, E. siehe W. Hückel.
Buddenberg, O. siehe O. Diels.

Cahn, R. S. siehe J. v. Braun.
Casper, J. siehe J. Meisenheimer.
Claisen, L. und E. Tietze **449**, 81.

Demuth, W. siehe K. v. Auwers.
Dennstedt, I. siehe H. Wieland.
Dewald, M. siehe H. Rheinboldt.

Digitized by Google

Diels, O. und K. Alder 450, 237.
Diels, O., O. Buddenberg und S. Wang 451, 223.

Eisemann, M. siehe S. Skraup.
Euler, H. v. und K. Josephson 452, 158.

Fischer, H. und H. Andersag 450, 201.
Fischer, H. und P. Halbig 450, 151.
Fischer, H., P. Halbig und B. Walach 452, 268.
Fischer, H. und J. Klarer 450, 181.
Fischer, H. und A. Treibs 450, 132.
Fischer, H. und B. Walach 450, 109. 164.
Frank, R. siehe W. Borsche.
Frank, Th. siehe K. Freudenberg.
Frese, E. siehe K. v. Auwers.
Freudenberg, K. und Th. Frank 452, 303.
Freudenberg, K. und M. Harder 451, 213.
Freudenberg, K. und A. Kammüller 451, 209.
Friedolsheim, A. v. siehe P. W. Neber.
Friedrich, H. siehe W. Hückel.
Friese, H. siehe K. Hess.

Glawe, H. siehe J. Meisenheimer.
Greeske, H. siehe J. Meisenheimer.

Hake, A. siehe H. Reihlen.
Halbig, P. siehe H. Fischer.
Harder, M. siehe K. Freudenberg.
Helferich, B. und W. Klein 450, 219.
Helferich, B. und W. Schäfer 450, 229.
Hertel, E. und J. Mischnat 451, 179.
Hess, K. und H. Friese 450, 40.
Hess, K. siehe F. Micheel.
Hess, K. und H. Pichlmayr 450, 29.
Hess, K. siehe G. Schultze.
Hintermaier, A. siehe H. Wieland.
Höring, M. siehe J. Meisenheimer.
Hückel, W. und H. Friedrich 451, 132.
Hückel, W., R. Mentzel, E. Brinkmann und E. Kamenz 451, 109.

Jansen, F. siehe H. Rheinboldt.
Josephson, K. siehe H. v. Euler.

Kamenz, E. siehe W. Hückel.
Kammüller, A. siehe K. Freudenberg.
Kann, E. siehe M. Bergmann.
Kindler, K. 450, 1; 452, 90.
Klarer, J. siehe H. Fischer.
Klein, W. siehe B. Helferich.
Knehe, E. siehe M. Bergmann.
Kühn, M. siehe J. v. Braun.

Lauter, W. siehe J. Meisenheimer.
Lichtenstadt, L. siehe J. Meisenheimer.
Lindemann, H. und W. Schultheis 451, 241.
Lindemann, H. und H. Thiele 449, 63.
Lipp, P. 449, 15.
Lippmann, E. v. siehe M. Bergmann.

Maschmann, E. 450, 85. 98. 318.
Matthes, A. siehe C. Weygand.
Mauss, H. siehe K. v. Auwers.
Mauthner, F. 449, 102.

Digitized by Google

Meisenheimer, J., J. Casper, M. Höring, W. Lauter, L. Lichtenstadt und W Samuel **449**, 213.
Meisenheimer, J., H. Glawe, H. Greeske, A. Schorning und E. Vieweg **449**, 188.
Mentzel, R. siehe W. Hückel.
Micheel, F. und K. Hess **449**, 146; **450**, 21.
Micheel, F. und W. Reich **450**, 59.
Miekeley, A. siehe M. Bergmann.
Mischnat, J. siehe E. Hertel.

Neber, P. W. und A. v. Friedolsheim **449**, 109.

Paetzold, H. siehe H. Biltz.
Pichlmayr, H. siehe K. Hess.
Pieper, H. siehe H. Rheinboldt.
Pringsheim, H. **451**, 308.
Pringsheim, H. und O. Routala **450**, 255.

Rauch, H. siehe F. Reindel.
Reich, W. siehe F. Micheel.
Reihlen, H. und A. Hake **452**, 47.
Reihlen, H. und W. Zimmermann **451**, 75.
Reindel, F., E. Walter und H. Rauch **452**, 34.
Rheinboldt, H. und M. Dewald **451**, 273.
Rheinboldt, H., M. Dewald, F. Jansen und O. Schmitz-Dumont **451**, 161.
Rheinbold, H., H. Pieper und P. Zervas **451**, 256.
Routala, O. siehe H. Pringsheim.

Samuel, W. siehe J. Meisenheimer.
Schäfer, W. siehe B. Helferich.
Schmitz-Dumont, O. siehe H. Rheinboldt.
Schöpf, C. **452**, 211.
Schorning, A. siehe J. Meisenheimer.
Schultheis, W. siehe H. Lindemann.
Schultze, G. und K. Hess **450**, 65.
Skraup, S. und M. Eisemann **449**, 1.
Stern, F. siehe M. Bergmann.

Thiele, H. siehe H. Lindemann.
Tietze, E. siehe L. Claisen.
Treibs, A. siehe H. Fischer.

Vieweg, E. siehe J. Meisenheimer.

Walach, B. siehe H. Fischer.
Walter, E. siehe F. Reindel.
Wang, S. siehe O. Diels.
Weber H. siehe R. Willstätter.
Weismantel, J. siehe J. v. Braun.
Weygand, C. und A. Matthes **449**, 29.
Wieland, H, A. Hintermaier und I. Dennstedt **452**, 1.
Willstätter, R. und H. Weber **449**, 156. 175.
Witte, Ch. siehe M. Bergmann.

Zervas, P. siehe H. Rheinboldt.
Zimmermann, W. siehe H. Reihlen.

Digitized by Google